

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KOLLAJEN DOKU HASTALIĞI OLAN BİREYLERDE
(AKCİĞER TUTULUMU OLAN VEYA OLMAYAN)
SERUM KL-6 GLİKOPROTEİN DÜZEYİNİN
AKCİĞER TUTULUMUNDAKİ ROLÜ**

Dr. Ekin OKTAY OĞUZ

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Murat TURGAY**

**Ankara
Ağustos 2014**

KABUL ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Ekin Oktay Oğuz	Tarih: 04 / 08 / 2014
Anabilim/Bilim Dalı : İç Hastalıkları ABD	
Tez Danışmanı : Prof.Dr.Murat Turgay	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Kollajen Doku Hastalığı Olan Bireylerde (Akciğer Tutulumu Olan veya Olmayan) Serum KL-6 Glikoprotein Düzeyinin Akciğer Tutulumundaki Rolü	
Tezin Niteliği:	☐ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak ☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı
Prof.Dr.Nahide KONUK
İç Hastalıkları ABD Başkanı

Jüri Üyesi
Prof.Dr.Murat TURGAY
Romatoloji Bilim Dalı
Tez Danışmanı

Jüri Üyesi
Doç.Dr.Selami Koçak TOPRAK
İç Hastalıkları ABD
Hematoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, tezimin hazırlanmasının her aşamasında yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen değerli tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Murat Turgay’a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasının her aşamasındaki yardımları başta olmak üzere her konuda bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan değerli uzmanım Uzm. Dr. Orhan Küçükşahin’e teşekkür ederim. Laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen İmmünoloji laboratuvarından Doç. Dr. Türker Duman’a ve laboratuvar çalışanlarına teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimimiz boyunca her konuda bize destek olan ve değerli bilgilerini bizimle paylaşan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nahide Konuk olmak üzere asistanlık hayatımda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, birlikte çalıştığım tüm öğretim üyelerine ve tüm uzmanlarıma teşekkürü borç bilirim. Mesai saatlerini ve zorlu nöbet akşamlarını paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma, ayrıca asistanlık hayatımızı beraber geçirdiğim hemşire ve personellere, Romatoloji Bilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Sevgi ve desteklerini, hep yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemde en büyük payı olan annem Nursel Oktay, babam İlhan Oktay ve kardeşim Esin Oktay ‘a, sevgisi ve sabrıyla beni her zaman destekleyen sevgili eşim Nuh Oğuz’a teşekkürü borç bilirim.

Ayrıca bu çalışmanın yürütülmesinde maddi destek sağlayan Ankara Tıplılar Vakfı’na ve istatistiksel değerlendirmelerin yapılması aşamasında yardımcı olan Zeynep Bıyıklı’ya teşekkür ederim.

Dr. Ekin OKTAY OĞUZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLOLAR DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İNTERTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI	3
2.2. KOLLAJEN DOKU HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ İNTERTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI.....	6
2.3. KOLLAJEN DOKU HASTALIĞINA ÖZGÜ İNTERTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI.....	9
2.3.1. Romatoid Artrit ve Romatoid Artrit İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı.....	9
2.3.2. Primer Sjögren Sendromu ve Primer Sjögren Sendromu İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı.....	13
2.3.3. Skleroderma (Sistemik Skleroz) ve Skleroderma İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı	14
2.3.4. Sistemik Lupus Eritamatosuz (SLE) ve Sistemik Lupus Eritamatosuz İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı.....	19
2.3.5. Polimiyozit ve Dermatomyozit (PM/DM) İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı	22
2.3.6. Mikst Bağ Doku Hastalığı ve Mikst Bağ Doku Hastalığı İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı.....	24
2.4. KL-6 (KREBS VON LUNGEN 6) GLİKOPROTEİNİ.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. VERİLERİN TOPLANMASI VE ÇALIŞILMASI	28
3.2. ANALİZ YÖNTEMİ	29

3.2.1. Örneklerin Hazırlanması.....	29
3.2.2. KL-6 Glikoprotein Tayini.....	29
3.4. İSTATİKSEL ANALİZ	30
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	37
ÖZET.....	41
SUMMARY	43
KAYNAKLAR	45
EKLER.....	57
EK-1. ETİK KURUL KARARI	57

KISALTMALAR

ANA	: Antinükleer antikor
ACR	: American College of Rheumatology (Amerikan Romatoloji Koleji)
ARA	: American Rheumatism Association (Amerikan Romatizma Birliğı)
DLCO	: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
ELISA	: Enzim İlişkili İmmunosorban Tahlil (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
FEF25-75	: Maksimum ekspirasyon ortası akım hızı
FEV1/FVC	: 1.saniyedeki zorlu ekspiratuvar volümün zorlu vital kapasiteye oranı
FVC	: Zorlu vital kapasite
İAH	: İnterstisyel akciğer hastalığı
İPF	: İdiopatik pulmoner fibrozis
KDH	: Kollajen doku hastalıkları
KL-6	: Krebs von lungen 6 glikoprotein
KOP	: Kriptojenik organizan pnömoni
LİP	: Lenfositik interstisyel pnömoni
MBDH	: Mikst bağ doku hastalığı
MKF	: Metokarpofalengial
MTF	: Metatarsofalengial
MTF	: Metatarsofalengial
MTX	: Metotrexat
NSİP	: Non spesifik interstisyel pnömoni
OP	: Organizan pnömoni
PAH	: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PM/DM	: Polimiyozit/dermatomiyozit
PIF	: Proksimal interfalengial
RA	: Romatoid artrit
RF	: Romatoid faktör
SFT	: Solunum fonksiyon testi
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus

SjS	:Sjögren sendromu
SP-D	: Serum sürfaktan protein D
SSc	: Skleroderma
TAK	: Total akciğer kapasitesi
UIP	: Usual interstisyel pnömoni
VK	: Vital kapasite
YÇBT	: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa no:

Şekil 1.	İAH sınıflandırılması	4
Şekil 2.	NSIP (solda), UIP (sağda) YÇBT görünümleri.....	12
Şekil 3.	SSc ilişkili İAH olan hastanın YÇBT'si	17
Şekil 4.	YÇBT ve SFT bulgularına göre SSc ilişkili İAH için evreleme	18
Şekil 5.	SSc ilişkili İAH hastalarında uzun dönem takip önerileri	19
Şekil 6.	SLE tanılı hastada YÇBT'de NSIP	21
Şekil 7.	PM/DM ilişkili İAH görüntüleri.....	23
Şekil 8.	Tip2 pnömosit yüzeyindeki KL-6 görünümü	27
Şekil 9.	Çalışma gruplarının yaş dağılımı.....	32
Şekil 10.	Çalışma gruplarının cinsiyet dağılımı.....	33
Şekil 11.	Çalışma gruplarının serum KL-6 düzeyi dağılımları.....	34
Şekil 12.	Kontrol grubunda Sigara ile KL-6 düzeyi ilişkisi	36

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa no:

Tablo 1.	İnterstisyel akciğer hastalıklarının klinik sınıflandırılması (örneklerle).....	5
Tablo 2.	Kollajen doku hastalıkları ve genel akciğer bulguları	6
Tablo 3.	KDH'nın akciğer tutulum şekilleri	7
Tablo 4.	Amerikan Romatizma Birliği Romatoid Artrit Tanı Kriterleri - 1987	10
Tablo 5.	KL-6 bulunan hücreler	26

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kollajen doku hastalıkları; romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), sistemik skleroz (SSc), Sjögren sendromu (SjS), polimiyozit, (PM)/dermatomiyozit (DM) ve mikst bağ dokusu hastalığı (MBDH), immün aracılı inflamatuvar bozukluklar olup, çoklu organ tutulumu yapabilen hastalıklardır. Organ tutulumları içinde, akciğer tutulumu önemli mortalite ve morbidite sebeplerindendir. Altta yatan kollajen doku hastalığının tipi ile birlikte akciğerin tutulum paternine bağlı olarak, sıklık, klinik görünüm, hastalığın gidişatı ve tedaviye verilen cevap değişir. Kollajen doku hastalıklarında akciğer tutulumu, alveollerde, plevrada, intertisyumda, damarsal yapılarda, lenfatik dokuda ve hem küçük hem de büyük hava yollarında olabilir. Kollajen doku hastalığı olan her hastada, akciğer tutulumunun mevcut olup olmadığının ve varsa derecesinin araştırılması için ayrıntılı bir inceleme yapılmalıdır. Bunun için rutin kontrollerde klinik değerlendirme yapılmalı, akciğer fonksiyonu ve klinik egzersiz testleri, görüntüleme yöntemleri yapılmalıdır. Akciğer tutulumunu saptamak için, bronkoalveoler lavaj (BAL) ve akciğer biyopsisi de gerekli görülen hastalarda yapılabilir.

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH), akciğerin interstisyel fibrozis ve inflamasyonu ile giden bir grup akciğer hastalığıdır. İAH 'nın sebebi çoğunlukla bulunamaz ve idiyopatik olarak tanımlanır. Sebebi bulunanlar ise, sıklıkla çevresel faktörlere ve kollajen doku hastalıklarına bağlıdır. İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) kollajen doku hastalıkları içinde klinik bir sonuç olarak çıkmaktadır ve insidansı kollajen doku hastalığının tipine göre değişmektedir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT), akciğer grafisinden daha erken dönemde İAH'nın varlığını göstermektedir (1).

İnterstisyel akciğer hastalıkları için, Krebs von den Lungen -6 (KL-6) önemli biyomarkerlardan biridir. KL-6, yüksek moleküler ağırlıklı glikoproteindir. Daha çok rejenere tip 2 pnömositlerden ve bronşiyal epitel hücrelerinden salgılanır, hücre hasar ve/veya rejenerasyonda düzeyi artar (2). Yapılan çalışmalarda, serum KL-6 düzeyinin çeşitli interstisyel akciğer hastalıklarında yükseldiği saptanmış, aktif interstisyel pnömonitisin de belirteçlerinden biri olarak benimsenmiştir (2,3).

Bu çalışmada, kollajen doku hastalığına sahip bireylerde, akciğer tutulumu olanlar, olmayanlar ve sağlıklı kontrollerin serumlarında, KL-6 glikoprotein dőzeyi bakılacak, KL-6 glikoproteinin kollajen doku hastalıklarında interstisyel akciğer hastalığı gelişiminde belirteç olarak önemi araştırılacak, çalışma sonucunda eğer anlamlı bir ilişki saptanırsa, bu glikoproteine sahip, kollajen doku hastalığı olan bireylerde, ilerde akciğer tutulumu gelişiminin önceden belirlenmesi için bir ngrő sağlayacak, kollajen doku hastalıklarında akciğer tutulumunun taramasında rol oynayacaktır.

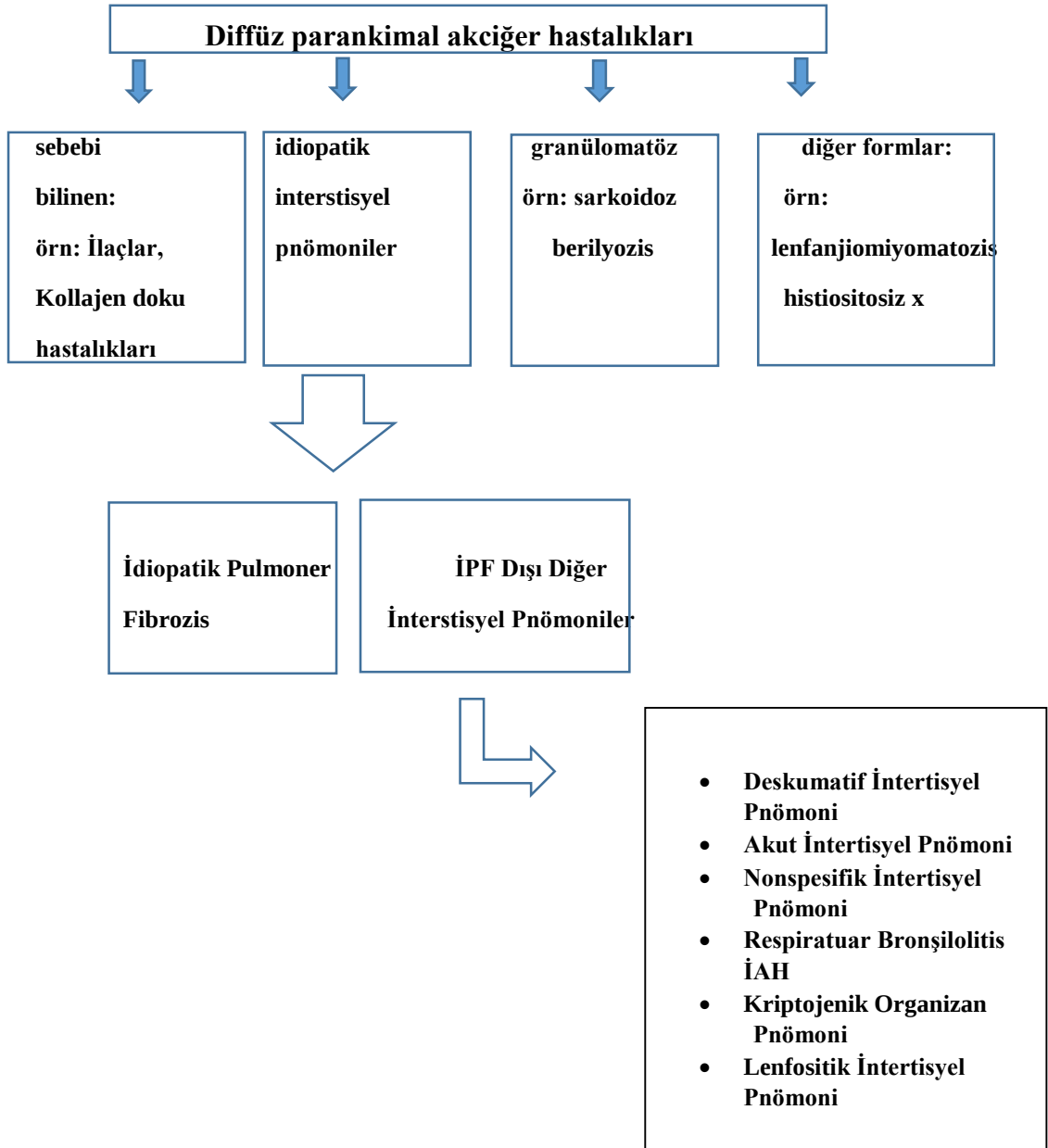
2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNTERTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH);akciğer parankimini yani; alveoller, alveol epiteli, kapiller endotel, yapılar arası boşluklar, perivasküler ve lenfatik dokuları ilgilendiren çok sayıda bozukluktur. Bu heterejon hastalık grubu, benzer klinik, radyolojik ve histopatolojik özelliklerine göre sınıflandırılmıştır (4). Tedavi ve interstisyel akciğer hastalığının prognozu, interstisyel akciğer hastalığının alt tipine göre değişmektedir.

İnterstisyel akciğer hastalıkları, 200'den fazla diffüz parankimal akciğer tutulumu yapan hastalığı içerdiği için sınıflamak zordur. Bu hastalıkların bir kısmı primer hastalıkken, bir kısmı kollajen doku hastalıklarında olduğu gibi, çoklu organ tutulumunun parçası olabilir. İAH'nın başlıca sınıflandırılması **şekil 1**'de özetlenmiştir.

Tablo 1'de ise, interstisyel akciğer hastalıklarının örneklerle klinik olarak sınıflandırılması özetlenmiştir.



Şekil 1. İAH sınıflandırılması

Tablo 1. İnterstisyel akciğer hastalıklarının klinik sınıflandırılması (5) (örneklerle)

Kollajen doku hastalığı ilişkili
Romatoid artrit
Sistemik skleroz
Polimiyozit/dermatomyozit
Sjögren sendromu
Sistemik lupus eritematozus
Mix konnektif bağ doku hastalığı
İlaç ve tedavi ilişkili
Metotreksat
Amiodaron
Nitrofurontain
Primer veya sınıflandırılmayan
Sarkoidoz
Eozinofilik pnömoni
Çevresel
Silikozis
Asbestozis
Hipersensitivite pnömonisi
İdiopatik interstisyel pnömoni
İdiopatik pulmoner fibrozis
Nonspesifik interstisyel pnömoni
Kriptojenik organizan pnömoni
Lenfoid interstisyel pnömoni
Akut interstisyel pnömoni
İnterstisyel akciğer hastalığı ilişkili respiratuar
Bronşiolit
Deskuamatif interstisyel pnömoni

2.2. KOLLAJEN DOKU HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ İNTERTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI

Kollajen doku hastalıkları; otoantikorlarla seyreden, otoimmün organ hasarı yapabilen heterojen bir grup sistemik hastalıktır. Romatoid artrit (RA), sistemik skleroz/skleroderma (SSc), polimiyozit/dermatomyozit (PM/DM), sistemik lupus eritematozus (SLE), anti sentetaz sendromu, Sjögren sendromu (SjS) ve mix bağ doku hastalığı (MBDH) kollajen bağ doku hastalıklarıdır. Kollajen bağ doku hastalığı olan bireylerde farklı organ tutulumları görülebilir. Bazı hastalar sadece artrit veya döküntü ile seyrederken, diğerlerinde renal yetmezlik veya solunum yetmezliği görülebilir. Akciğer tutulumu KDH'da sıklıkla görülebilir ve anlamlı mortalite ve morbidite artışına yol açar. Solunum sisteminin hava yolları, damarları, parankim, plevra ve solunum kasları gibi tüm bileşenleri risk altındadır, sıklıkla da kollajen doku hastalıklarında akciğerin çoklu kompartman tutulumu görülebilir (**tablo 2**). Akciğer tutulumu sıklıkla RA, SSc ve PM/DM de görülür.

Tablo 2. Kollajen doku hastalıkları ve genel akciğer bulguları (6)

	IAH	HAVAYOLU	PLEVRAL	VASKÜLER	DAH
<i>Sistemik skleroz</i>	+++	-	-	+++	-
<i>Romatoid artrit</i>	++	++	++	+	-
<i>Primer Sjögren</i>	++	++	+	+	-
<i>mikstBDH</i>	++	+	+	++	-
<i>PM/DM</i>	+++	-	-	+	-
<i>SLE</i>	+	+	+++	+	++

işaretler sıklığı göstermektedir, (- =görülmemekte, + = nadir sıklıkta, ++ = orta sıklıkta,+++ =sık görülen) DAH:diffüz alveolar hemoraji

KDH'na bağı interstisyel akciğer hastalığı tanımı yapmak sıklıkla zordur. Bazen KDH tanısı için gerekli bulgular çıkmadan, akciğer bulguları çıkabilir, veya yıllardır takipli hastalarda akciğer tutulumu gelişebilir (7,8). İnterstisyel akciğer hastalığı ile gelen bir hastada kollajen doku hastalıkları açısından dikkatli öykü alınmalı, fizik muayene yapılmalı ve otoimmün inceleme yapılmalıdır. Ayırıcı tanı hem prognoz hem de tedavi seçimi için gereklidir.

İAH'nın %25'i herhangi bir kollajen doku hastalığı sınıfına konulamayan, ancak altta yatan otoimmün bir durumu düşündüren klinik ve serolojik bulgulara sahiptir. Bu grup hasta çeşitli araştırmacılar tarafından undifferansiye bağ doku hastalığı, akciğer dominant KDH, otoimmün özellikli İAH olarak adlandırılır (9,10). Bu grubun idiopatik interstisyel pnömonilerden ayrımı zor olabilir.

KDH'nın akciğer parankimal tutulumları sıklıkla idiopatik interstisyel akciğer hastalıklarına benzeyebilir ve bu şekilde sınıflandırılabilir (Tablo 3).

Tablo 3. KDH'nın akciğer tutulum şekilleri (11)(12)

Tutulum şekli SJÖGREN	RA	SLE	MBDH	SSc	PM/DM	
UIP	++	+	+	++	+	+
NSIP	+	+	++	++++	++	+
Organizan pnömoni	++	+	+	+	++	-
Pulmoner hipertansiyon	+	+	+	++	-	+
Bronşiektazi	++	-	-	-	-	++
Obliteratif bronşiektazi	++	+	-	-	-	-

işaretler sıklığı göstermektedir, (- =görülmemekte, + = nadir sıklıkta, ++ = orta sıklıkta, +++ =sık görülen)

KDH ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıklarında-romatoid artrit dışında en sık görülen histopatolojik patern non spesifik interstisyel pnömoni (NSIP), romatoid artritte ise en sık usual interstisyel pnömoni (UIP) görülmektedir (13).

2.2.1. Kollajen Doku Hastalığı ile İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalıklarında Klinik Özellikler

Solunum fonksiyon testleri: Sıklıkla restiriktif patern ve diffüzyon kapasitesinde (DLCO) azalma görülür. DLCO en duyarlı belirteç olup hastalığın erken evresinde ilk azalan parametredir. Eğer hava yolları, göğüs duvarı, vasküler yapılar gibi diğer akciğer bölümlerinde tutulum olursa farklı SFT bozuklukları meydana gelir. DLCO’da orantısız bir azalma İAH’ya eşlik eden pulmoner hipertansiyon veya amfizem belirtisini, normal DLCO ile akciğer volümlerinde belirgin bir azalma akciğer dışı restriksiyonu (göğüs duvarı incelmesi, respiratuar kas güçsüzlüğü, cilt tutulumunu) akla getirebilir.

Histopatolojik patern: Usual interstisyel pnömoninin sık olduğu RA dışında diğer KDH ile ilişkili İAH’nda non-spesifik interstisyel pnömoni görülür. Daha az sıklıkta organizan pnömoni görülürken, nadiren de diffüz alveoler hemoraji, lenfosittik interstisyel pnömoni ve deskuamatif pnömoni görülebilir. İAH’lerde yapılan çalışmalarda histopatolojik paternin prognozu değiştirebileceği ortaya konmuştur. Fakat kollajen doku hastalıkları ilişkili İAH ‘de yapılan çalışmalarda histopatolojik patern, prognozda anlamlı bir değişiklikte bulunmamıştır. KDH ilişkili İAH ‘ da kötü prognoz; ileri derecede dispne, ileri yaş ve kötü pulmoner kapasite ile ilişkilidir (14). Tedavi rejimini değiştirmeyeceğini düşündükleri için klinisyenler, cerrahi akciğer biyopsisini ancak malignite ve enfeksiyon ile ayırım yapılamayan durumlarda önermektedirler.

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT): KDH ile ilişkili İAH bulgularını saptama ve histopatolojik olarak ayırımını yapmada akciğer grafisinden ve konvansiyonel tomografiden daha hassas bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır (15). Sıklıkla kollajen doku hastalığı ile ilişkili interstisyel akciğer hastalıklarında radyolojik olarak NSIP bulguları saptanır. Bu bulgular; subplevral ve bibaziller dağılım, intralobuler ve interlobüler retiküler opasiteler ile karakterizedir. Buzlu cam görüntüsü artmış selulariteyi gösterir, bu da hastanın tedaviye iyi yanıt verebileceği hakkında bize öngörü sağlar. Fakat bu öngörü tüm vakalarda geçerli değildir. Subplevral bölgeye sınırlı tutulum (%20-50 vakada görülür), NSIP den ayıran önemli

bir bulgudur. Retikülasyon, traksiyon, bronşiektazi ve bal peteği görünümü ise fibrotik bulgulardır ve ileri İAH bulgularıdır.

Serolojik çalışmalar: Aşağıdaki hastalığa özel bölümlerde bahsedilecektir.

2.3. KOLLAJEN DOKU HASTALIĞINA ÖZGÜ İNTERTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI

2.3.1. Romatoid Artrit ve Romatoid Artrit İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı

Romatoid artrit inflamatuvar ve çoğunlukla destrüktif artropati ile seyreden bir sistemik otoimmün hastalıktır. Erişkinde en sık görülen romatolojik hastalıktır. Aynı anda bir çok eklemi tutar, (simetrik poliartrit), en sık da el bilekleri, el ve ayak parmakları, diz ve dirsek eklemlerini tutabilir. Çeşitli eklem dışı bulguları da vardır, RA'lı hastaların yaklaşık %40 'ında eklem dışı bulgular olduğu tahmin edilmektedir (16). Bu eklem dışı bulgular artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir, akciğer tutulumu da bu bulgular arasında sık görülür (17).

Romatoid artrit yaklaşık toplumun %0.8'inde görülür (% 0.3-2.1). Kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha sık görülür. Türkiye'de yapılan bir çalışmada prevalans %0.49 olarak bildirilmiştir (18).

Günümüzde RA tanısında klinik ve laboratuvar bulgulara dayanılarak oluşturulan tanı kriterleri kullanılmaktadır. Amerikan Romatizma Birliği (ARA) tarafından 1958 yılında tanımlanan kriterler 1987 yılında revize edilmiştir ve bugün halen RA tanısında kullanılmaktadır (19) (Tablo 4).

Romatoid artrit ile ilişkili İAH prevalansı tanının konulduğu yöntemle (örn: yçbt, sft,..), ve araştırmanın yapıldığı popülasyona (semptomatik, asemptomatik, otopsi serileri,..) göre çok değişkendir. Çeşitli çalışmalarda prevalans %4 - %68 arasında değişmektedir (20–24). Klinik olarak semptomatik akciğer tutulumu daha az sıklıkta görülür. RA ilişkili İAH için en güçlü risk faktörü sigara kullanımıdır (25). Diğer risk faktörleri ise erkek cinsiyet (20), yüksek romatoid faktör (RF) titresi (26), anti CCP pozitifliği (27) ve ağır eklem hastalığıdır (24).

Tablo 4. Amerikan Romatizma Birliği Romatoid Artrit Tanı Kriterleri - 1987

KRİTERLER	AÇIKLAMA
1) Sabah sertliği	Eklem çevresinde 1 saatten fazla süren sabah sertliği
2) En az 3 eklemdede artrit	En az 3 eklem bölgesinde hekim tarafından kaydedilen yumuşak doku şişliği veya sinoviyal sıvı artışı ile birlikte olan artrit
3) El eklemlerinde artrit	Elde en az bir eklem bölgesinde şişlik
4) Simetrik artrit	Aynı eklem bölgesinde bilateral artrit (PIF, MKF ve MTF’de mutlak bilateral tutulum olmayabilir)
5) Romatoid nodüller	Kemik çıkıntılar, eklem ekstensör yüzlerinde subkutan nodüller
6) RF pozitifliği	Herhangi bir yöntemle RF pozitifliğinin gösterilmesi
7) Radyolojik bulgular	Ön-arka el ve bilek grafilerinde RA’e tipik erozyonların gösterilmesi

PIF: Proksimal interfalengial, MKF: Metokarpofalengial, MTF: Metatarsfalengial

*Bu bulgulardan en az 4 tanesi olmalı ve ilk 4 bulgu da en az 6 hafta süre ile devam etmelidir.

RA ilişkili İAH tanısı genellikle öksürük, egzersiz veya istirahat dispnesi olan hastada şüphelenilerek konur. Belirgin poliartrit nedeniyle gelişen hareketsizlik egzersiz dispnesini maskeleyebilir. YÇBT’de veya direk grafide anormal bulgular veya solunum fonksiyon testlerinde bozukluk saptanır. RA’lı hastada diğer akciğer hastalığı yapabilecek enfeksiyon, ilaç kullanımı gibi sebepler dışlanmalıdır.

SFT içinde en çok kullanılan parametreler total akciğer kapasitesi,vital kapasite,FEV1 ve DLCO’dur. En duyarlı değişken DLCO’dur. Dawson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DLCO’nun beklenen değerin < %54 ‘ü olması hastalık progresyonu açısından yüksek derecede özgül bir belirleyici olduğunu göstermiştir (28). Restriktif patern tipik olmakla beraber mikst paternler de görülebilir.

Egzersiz testleri, SFT, akciğer grafisi veya YÇBT'si normal olan hastalarda, erken evrede egzersiz ile indüklenen hipoksemi, 6 dakika yürüme testinde mesafesinin azalması ve arteriyel desatürasyon ve alveoloarteryel oksijen gradientinde artış saptanması tanıya yardımcıdır.

RA ilişkili İAH'da diğer kollajen doku hastalıkları ilişkili İAH'den farklı olarak sıklıkla UIP paterni görülür, daha az sıklıkta ise NSIP paterni görülür (Şekil 2). İAH paterni YÇBT ile tespit edilebilir, prognoz NSIP, KOP (kriptojenik organizan pnömoni) ve overlap sendromlarında UIP'ye göre nispeten daha iyidir (29,30). YÇBT ile hastalık gidişatı da tahmin edilebilir, yaygın hastalık olması kötü prognozu gösterir (31), YÇBT de akciğerlerin %20 den fazlasının etkilenmesi yaygın hastalık olarak tanımlanır.

RA ilişkili İAH stabil hastalık olarak seyredebileceği gibi zaman içinde ilerleyici şekilde akciğer volümlerinde veya gaz transferinde azalma gelişerek progresif hastalık olarak seyredebilir. SFT daha güvenli ve YÇBT tekrarlarına göre daha sensitif olduğu için progresyon takibinde 6-12 aylık dönemlerde tekrarı önerilmektedir.

RA tedavisinde kullanılan ilaçlar da akciğer hastalığı yapabilmekte, RA ile ilişkili İAH tanısı olan hastalarda hızlı gelişen solunum yetersizliğine sebep olabilmektedir.

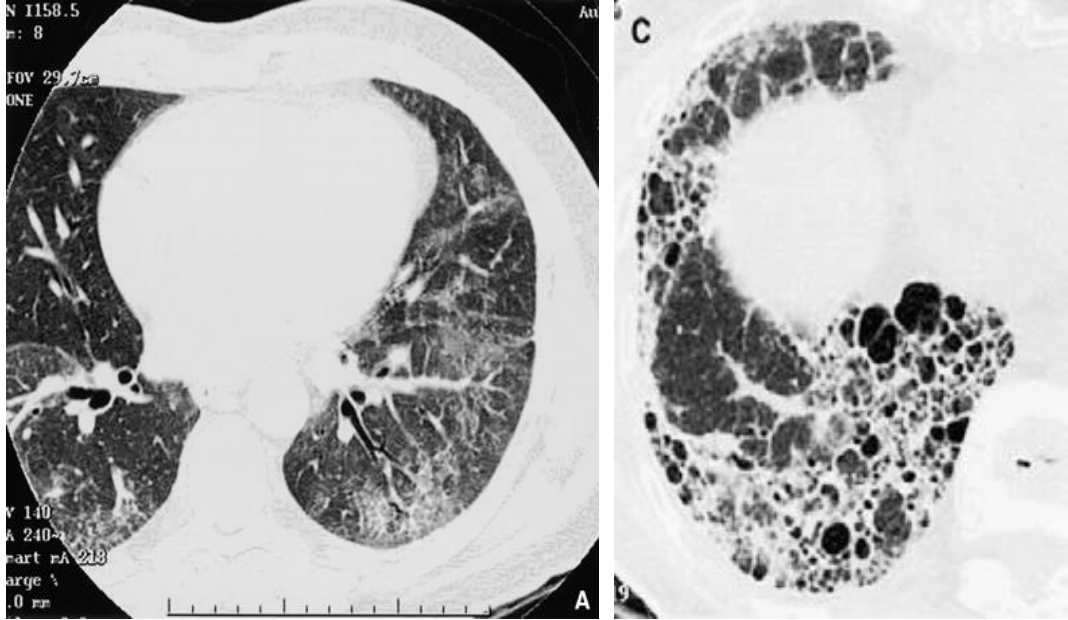
Metotreksat (MTX) RA'lı hastalarda pnömonitis yapabilmektedir. Hangi hastada pnömonitis gelişebileceğini tahmin etmek zor olmakla beraber RA ilişkili İAH'sı olan hastalarda azalmış akciğer kapasitesi nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır.

Hastalar genellikle MTX tedavisinin ilk 6 ayı pnömonitis geçirmektedir.

Leflunomid de pnömonitise yol açabilmektedir, özellikle Kore ve Japon milletlerinde daha sık yol açtığı görülmüştür (32), bu da genetik bir geçiş olarak yorumlanabilir. Özellikle MTX pnömonitisi hikayesi olan hastalarda leflunomid pnömonitis riski artmıştır.

RA'nın çeşitli anti TNF ajanlarla tedavisinin de RA ilişkili İAH'nın progresyonunu arttırabileceğine dair kanıtlar vardır. Ilımlı İAH var iken başlanan etanercept (33), infliximab (34) ve adalimumab (35) kullanan hastalarda hızlı

ilerleyici ve sık olarak ölümcül gidişli pulmoner fibrozis geliştiğine dair vaka bildirimleri vardır. RA ilişkili İAH tanısı olan hastalarda anti TNF planlandığında akciğer hastalığı için yakın ve dikkatli takip önerilmektedir.



Şekil 2. NSIP (solda), UIP (sağda) YÇBT görünimleri

Tedavi: RA ilişkili İAH tedavisi ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar olmadığından tedavi ampiriktir. Organizan pnömoni veya ataklar şeklinde giden RA ilişkili İAH olguları gibi geri dönüşümlü paterni olan hastalarda yüksek doz kortikosteroidler tercih edilebilir. Steroide dirençli vakalarda veya adjuvan tedavi olarak siklofosfamid, azatiopirin, siklosporin, mikofonelat (36–39) kullanılabilir. Rituximab ile de yapılan çalışmalar vardır, rituximab tedaviye dirençli eklem bulgularında etkili ancak RA ilişkili İAH’da etkisi belirsizdir. Pulmoner toksisite açısından dikkatli kullanılmalıdır. Öncelikle hangi hastalarda hangi tedavi verileceği belirlenmelidir. Semptomu olmayan, rastlantısal İAH saptanan, stabil SFT’si olan hastalarda İAH için özel tedavi verilmesi gerekmezken, hızlı ilerleyen dispnesi, yaygın hastalığı olan vakalarda oral veya aylık siklofosfamid ile tedavi edilebilir, hafif ama progresif hastalık durumunda azatiopirin ve steroid ile tedavi önerilmektedir.

2.3.2. Primer Sjögren Sendromu ve Primer Sjögren Sendromu İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı

Sjögren sendromu (Sjs) en sık üç otoimmün hastalıktan biridir. Özellikle gözyaşı ve tükürük bezlerini tutarak ağız ve göz kuruluşuna neden olan, tüm ekzokrin bezlerin lenfomonositer hücre infiltrasyonu ile karakterize kronik, otoimmün, inflamatuvar, sistemik bir hastalıktır. Ekzokrin glandlar dışında akciğer, böbrekler ve barsaklarda sık etkilenebilir. Tek başına görülürse primer Sjögren hastalığı olarak tanımlanır. Bazen de diğer kolajen doku hastalıkları ile beraber görülebilir, o zaman da sekonder Sjögren hastalığı olarak adlandırılır. Daha çok hayatın 4. ve 5. dekatlarında ortaya çıkar, kadın/erkek oranı 9/1'dir (40).

Sjs tanısı için altın standart test yoktur, tanı için en güncel American College of Rheumatology 'nin 3 kriterinden en az ikisinin sağlanması Sjögren tanısını sağlar: 1) pozitif serum anti SSA/Ro ve/veya anti SSB/La veya RF pozitifliği ve ANA titresinin $\geq 1/320$ olması, 2) tükürük bezi biyopsisinde fokal lenfositik sialoadenit saptanması (odak skoru >4 mm²) 3) keratokonjunktivit sicca saptanması (oküler boyanma skoru ≥ 3 , glokom tedavisi için damla kullanımı ve son 5 yıl içinde korneal veya göz kapağı cerrahisi geçirmemiş olmak) (41).

Primer Sjs 'nin pulmoner, renal ve küçük vasküler yatağı ilgilendiren ekstraplandüler bulguları olabilir.

Sjs ile ilişkili akciğer tutulumu sıklığı kullanılan yöntemlere göre %9 ile %75 arasında değişmektedir (42–44). Akciğer tutulumu küçük hava yolu hastalığı ve İAH'lerin çeşitli formlarından oluşur.

Yapılan çalışmalarda primer Sjs'in akciğer tutulumu için risk faktörleri; hipergamaglobulinemi, lenfopeni, RF + liği, anti Ro ve anti La antikorları bulunması, azalmış FVC, azalmış FEV1, sigara öyküsü, erkek cinsiyet ve ileri yaş olarak saptanmıştır (43,45).

En sık görülen semptomlar egzersiz dispnesi ve kuru öksürüktür. Genellikle kuru muköz membranlar semptomları şiddetlendirebilir. Fizik muayenede en sık inspiratuvar raller duyulur. Solunum fonksiyon testlerinde genellikle DLCO, TAK ve VK'da düşüş ile birlikte restriktif patern görülür, bunun yanı sıra obstrüktif ve mikst paternlerin de sık görüldüğüne dair çalışmalar vardır.

NSIP, lenfositik interstisyel pnömoni (LIP), organizan pnömoni (OP), primer pulmoner lenfoma ve diffüz interstisyel amiloidoz gibi İAH'nin değişik paternleri primer Sjs'de görülebilir. Isao Ito ve ekibinin yaptığı Sjs'li hastalarda yaptığı çalışmada akciğer biyopsisi ile elde edilen tanılarda, 33 hastanın %61'inde NSIP, %12 'sinde bronşiolit, %12'sinde lenfoma, %6 'sında amiloidoz, %3'ünde de balpeteği görünümü saptanmıştır (46). Mayo Klinik'in primer Sjs'li hastalarda yaptığı bir çalışmada ise en sık histopatoloji yine NSIP (%28) olarak saptanmış, ardından OP (%22), UIP (%17), lenfoma (%11) ve amiloidoz (%6) oranında bulunmuştur (47). YÇBT'de interstisyel retiküler yapı, buzlu cam görüntüsü, hava yolu değişiklikleri gibi çeşitli bulgular olabilir. Bal peteği görünümü ve pulmoner fibrozis daha az sıklıkta görülür. YÇBT ve histopatolojik özellikler birbiri ile ilişkili olduğundan rutinde akciğer biyopsisi önerilmez. Fakat lenfomayı düşündüren bulgular (≥ 1 cm lenf nodları, eşlik eden plevral effüzyon) var ise biyopsi önerilir (46).

Tedavi: Yeterli randomize kontrollü çalışma olmadığından uzlaşmış bir Sjögren ilişkili İAH tedavisi yoktur. Kortikosteroidler birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Özellikle LIP, OP ve foliküler bronşiolitin tedavisinde kortikosteroidler kullanılır. Azatiopirin ve siklofosfomid gibi immunsupresif ajanlar da tedavi de kullanılır fakat hastalığın seyrine olan katkısıyla ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Rituximab kullanımına iyi yanıt veren Sjs ilişkili İAH vakalarıyla yapılmış çalışmalar da mevcuttur (48,49). Özellikle lenfositik interstisyel pnömonik tutulum lenfoma gelişimi açısından bir risk faktörü olabileceği kabul edildiğinde böyle vakalarda immunsüpresif tedaviler yerine tercih sebebi olabilir.

2.3.3. Skleroderma (Sistemik Skleroz) Ve Skleroderma İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı

Skleroderma (sistemik skleroz;SSc); çoklu organda küçük damar vaskülopatisine yol açan, yoğun kollajen depolanması ve fibrozis ile karakterize sistemik otoimmün bir hastalıktır. Çoklu organ tutulumu yapar; akciğerler, gastrointestinal tutulum, kalp ve böbrekleri etkileyebilir. Akciğer tutulumunun en sık görüldüğü bağ doku hastalığıdır. Akciğer tutulumu İAH ve pulmoner arteriyel

hipertansiyon (PAH) şeklinde saptanır ve mortalite sebeplerinin en başta gelenlerindendir (50).

Skleroderma en sık 30-50 yaşları arasında görülmektedir, kadın/erkek oranı 8/1'dir (51). Prevalans 4 ile 489 vaka/milyon arasında değişmektedir. Yaş, cinsiyet, etnik grup hastalığın bulunma sıklığını etkilemektedir (52).

Skleroderma klinik olarak özellikle cilt tutulumuna göre 2 alt gruba ayrılmaktadır:

- 1) Sınırlı sistemik sklerozis: Cilt tutulumunun dirsek ve dizden itibaren distal tutulumu ve yüz tutulumu ile seyirli. Subkutanöz kalsinöz, uzun raynaud fenomeni süresi, özafageal motilite bozukluğu, sklerodaktili, telenjektaziler ve daha belirgin dijital ülserlerle karakterizedir.
- 2) Diffüz sistemik sklerozis: Karın gövdesi ve sırt ve tüm vücut derisinin tutulumu yapan tipidir. Yaygın tutulum, erken renal tutulum ve erken pulmoner fibrozis riski ile karakterizedir.

Uzun dönem takipte sınırlı sistemik skleroz, diffüz sistemik skleroza göre daha iyi prognozludur. Sınırlı SSc, diffüz SSc ile karşılaştırıldığında, iç organ tutulumları daha az görülmekte veya daha geç dönemde ortaya çıkmaktadır. Lokalize SSc'nin sık karşılaşılan klinik bulguları kalsinoz, RF, özefagus dismotilitesi, sklerodaktili ve telenjektazi olup, bu bulgular CREST sendromu olarak isimlendirilmiştir. İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) bulunmaksızın gelişen PAH, lokalize SSc'nin önemli bir komplikasyonudur.

İAH, sklerodermalı hastalarda sık görülür. Otopsi serilerinde >%90'un üzerinde sklerodermalı hastada akciğer parankim tutulumu saptanmıştır (53). YÇBT ile incelenen asemptomatik hastaların ise yaklaşık %90'ında akciğerde interstisyel tutulum bulguları mevcuttur (54). Sklerodermalı hastalarda klinik olarak anlamlı İAH sıklığı ise tespit edilmesi için kullanılan yöntemle göre değişmekle birlikte %16-43 arasında değişmektedir (55).

SSc ilişkili İAH gelişimi için risk faktörleri; erkek cinsiyet, African-Amerikan ırk, yaygın cilt tutulumu, ağır gastroözafageal reflü, anti topoizomeras I enzimi (anti scl 70) varlığıdır (55). Ağır restriktif akciğer hastalığı için belirleyiciler ise; tanı anında FVC ve DLCO'nun düşük olması, erkek cinsiyettir (56,57).

SSc ilişkili İAH, çoğunlukla asemptomatiktir, en sık semptomlar ise kuru öksürük, dispne ve genel güçsüzlük halidir. Klinik bulgular ileri evrede ortaya çıkabilir, ileri evrede siyanoz ve sağ kalp yetmezliği bulguları görülebilir.

Hastaların takibinde SFT önemli yer tutar. En önemli parametreler DLCO ve FVC'dir. DLCO'daki azalma YÇBT deki etkilenen akciğer alanı ile orantılıdır. Skleroderma ilişkili İAH'lı hastalarda fonksiyonel durumun, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve sağ kalımın öngörülmesinde, 6 dakika yürüme testi ve kardiyopulmoner egzersiz testi kullanılır. Hastaların çoğu erken dönemde akciğer semptomları açısından asemptomatik olması nedeniyle sistemik skleroz tanı aşamasında hastalar YÇBT, DLCO ve 6 dakika yürüme testi ile değerlendirilmeleri önerilmektedir.

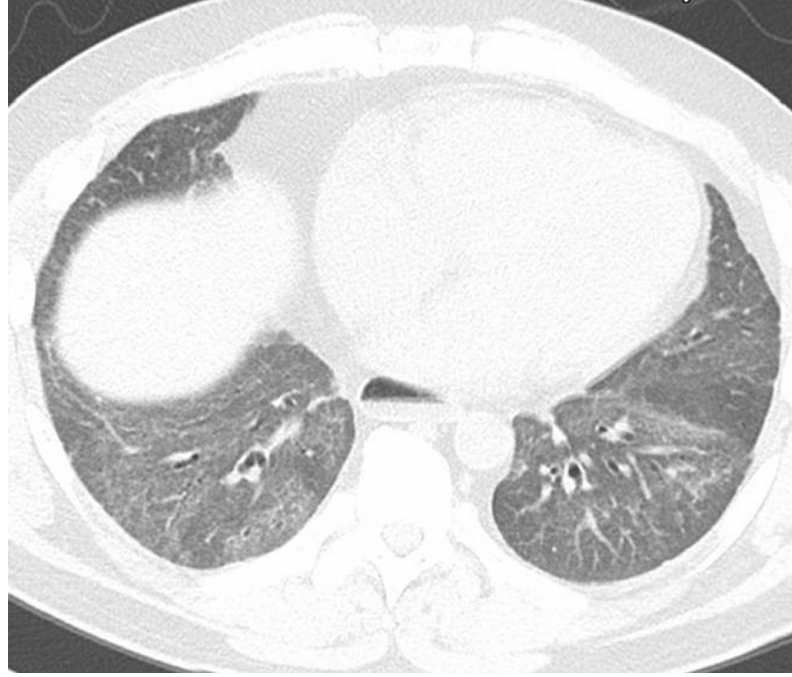
YÇBT'de sıklıkla diffüz buzlu cam infiltratları görülür, genel olarak NSIP ile uyumludur (**Şekil 3**). Kaba retikülasyon ve bal peteği görünümü ise daha az sıklıkta görülür (58). Bourus D. ve arkadaşlarının 80 hastayı biopsi ile değerlendirdikleri çalışmada; SSc ilişkili İAH tanısı olan hastaların histopatolojilerinin %77'si NSIP – sıklıkla da fibrotik NSIP, geri kalanının ise UIP saptanmıştır (59).

Bronkoalveoler lavaj (BAL) enfeksiyonu dışlamak veya alveolitin varlığını doğrulamak için kullanılabilir. SSc ilişkili İAH'nın prognostik değerlendirilmesinde BAL rutin bir uygulama olarak önerilmemektedir.

SSc ilişkili İAH tanısında akciğer biyopsisinin rutin uygulamada yeri yoktur. SSc ilişkili İAH'da rastlanan NSIP ve UIP'de YÇBT bulguları ile histopatolojik bulgular uyumluluk göstermektedir. Prognostik değerlendirme açısından da biyopsinin önemi saptanmamıştır. Alışılmadık YÇBT görünümü olan olgular dışında akciğer biyopsisi önerilmez.

Tüm sistemik sklerozlu hastalar, özellikle de anti scl 70+ pozitif, diffüz deri tutulumu olan hastalar İAH açısından taranmalıdır. Tanıda ve sonrasında yıllık SFT ve DLCO ile takip önerilir (60). Goh NS ve arkadaşları YÇBT ve SFT bulgularına bakarak, SSc ilişkili İAH için evreleme sistemi önermişlerdir (şekil 4). SSc ilişkili İAH hastalarında uzun dönem takip önerileri şekil 5'de özetlenmiştir.

Şekil 3: (61)



Şekil 3. SSc ilişkili İAH olan hastanın YÇBT'si

Bazallerde retikülasyon ve buzlu cam opasiteleri ön planda, NSIP görünümü mevcut. Ek olarak özafagusda hava sıvı seviyesi görülmekte (61) (özafageal disfonksiyon)

Tedavi: Tedavi hastaya göre bireyselleştirilmelidir ve klinik olarak anlamlı hastalığa ve takiplerde progresyon gelişene, gelişebilecek hastalara verilmelidir.

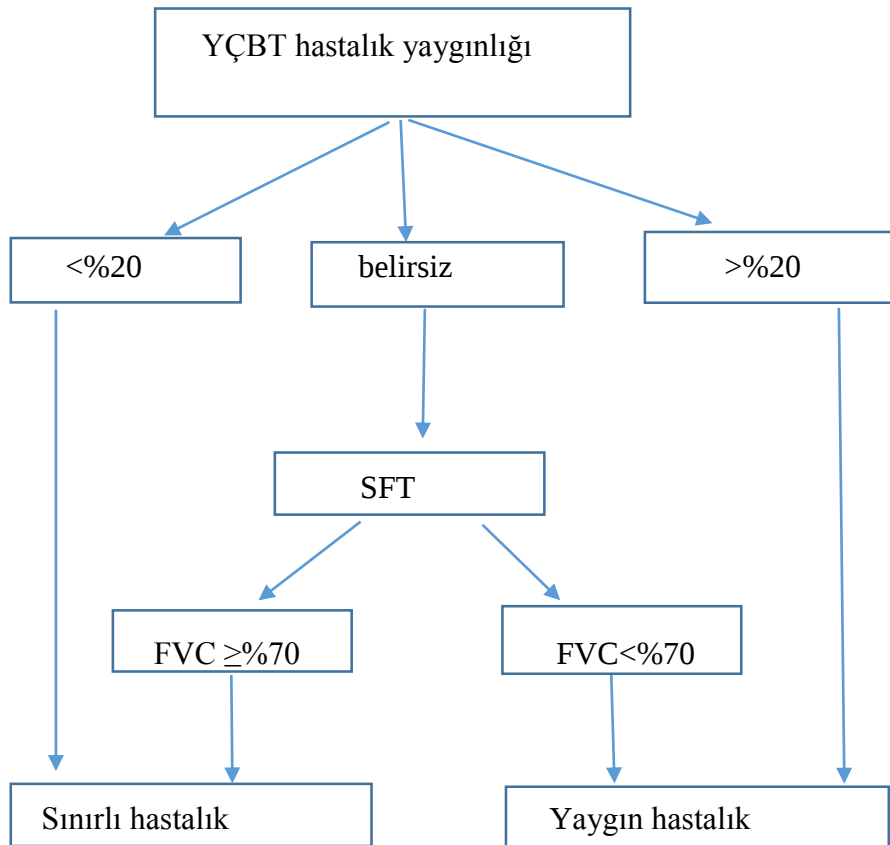
SSc ilişkili İAH tedavisinde güçlü verilere sahip çalışmalar siklofosfamid ile yapılmıştır. Skleroderma Akciğer Çalışması (SLS)'nda dispne ve aktif alveoliti olan 158 erken sistemik skleroza bağlı İAH hastasına bir yıl siklofosfamid (2 mg/kg oral) veya plasebo verilmiştir. Oral siklofosfamid grubunda anlamlı, olumlu FVC farkı saptanmıştır. Ayrıca deri tutulumu ve dispnede de yanıt alınmıştır (62). Diğer bir çalışma olan Sklerodermada Fibrozan Alveolit Çalışması'nda plaseboya karşı prednizon (20 mg/gün aşırı) ile altı kür (aylık) i.v. 600 mg/m² siklofosfamid infüzyonunun ardından oral azatioprin uygulamasını araştırılmış, 12.ayda plasebo ile aktif tedavi grubunun FVC si arasında siklofosfamid lehine anlamlı farklılık saptanmıştır, DLCO ve dispnede düzelme olmamıştır. Bu çalışmada SFT'nin bu tedavi ile stabilize olduğu sonucuna varılmıştır (63).

Azatioprin çalışmalarına baktığımızda, sistemik skleroza bağlı İAH'de siklofosfamidden daha az etkili bulunmuştur. FVC ve DLCO siklofosfamid grubunda

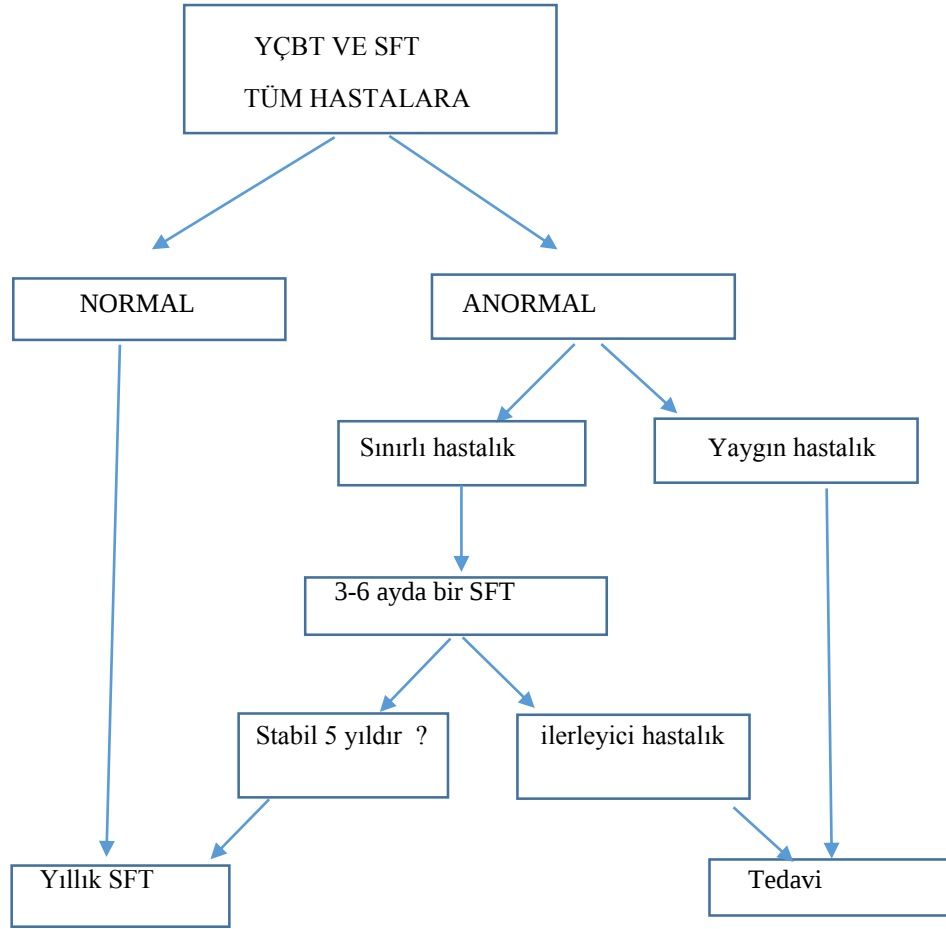
stabil kalmış, azatioprin grubunda ise azalmıştır. Azatioprinin, siklofosfamid sonrası idamede kullanılabilecek bir ilaç olduğu sonucuna varılmıştır (64).

Tirozin kinaz inhibitörü imatinib, anti-CD 20 tedavisi rituximab ve anti CD-25 tedavisi basiliximab kısıtlı küçük çalışmalar mevcuttur ve tedavinin etkileri ve yan etkilerinin değerlendirilebilmesi için prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Otolog hemopoetik kök hücre transplantasyonu ile siklofosfamidin karşılaştırıldığı ASIST çalışmasında 2 yıllık takipte akciğer fonksiyonlarında ve YÇBT bulgularında düzelmeler saptanmış fakat daha uzun takip süresi gerektiği belirtilmiştir. Takiplerde ise ASIST çalışmasında özellikle transplantasyonlu grupta yüksek mortalite görülmüştür (65). Mikofenolat ile siklofosfamidin karşılaştırıldığı SLS II çalışması da halen devam etmektedir. Bu çalışmalar ile skleroderma ilişkili İAH tedavisinde daha etkili tedavi yöntemleri bulunacağı ümit edilmektedir.



Şekil 4. YÇBT ve SFT bulgularına göre SSc ilişkili İAH için evreleme (66)



Şekil 5. SSc ilişkili İAH hastalarında uzun dönem takip önerileri (61)

2.3.4. Sistemik Lupus Eritamatosuz (SLE) ve Sistemik Lupus Eritematosuz İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı

SLE, immün komplekslerin ve otoantikorların doku ve hücre hasarına yol açtığı otoimmün bir hastalıktır. Eklemleri, deriyi, böbrekleri, akciğerleri, santral sinir sistemini, iç organların serozal yüzlerini etkileyebilir. SLE prevelansı 15-50 vaka /100000 olarak bildirilmektedir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda ve Afrikan Amerikanlarda daha sık görülür.

SLE tanısı laboratuvar ve klinik bulgulara göre konulur. Tanı için sınıflandırma kriterleri; daha önceleri Amerikan Romatoloji Derneği'nin (ACR)

1997 kriterleri kullanılırken, yakın zamanda bu kriterlerin revize edilmesi ile oluşmuş Sistemik Lupus Uluslararası Ortak Çalışma Grubu'nun (SLICC) 2012 kriterleri kullanılmaktadır (67). Akciğer tutulumu, plevrit dışında tanı kriterlerinde olmasa da mortalitede rol oynayan etkenlerden biridir.

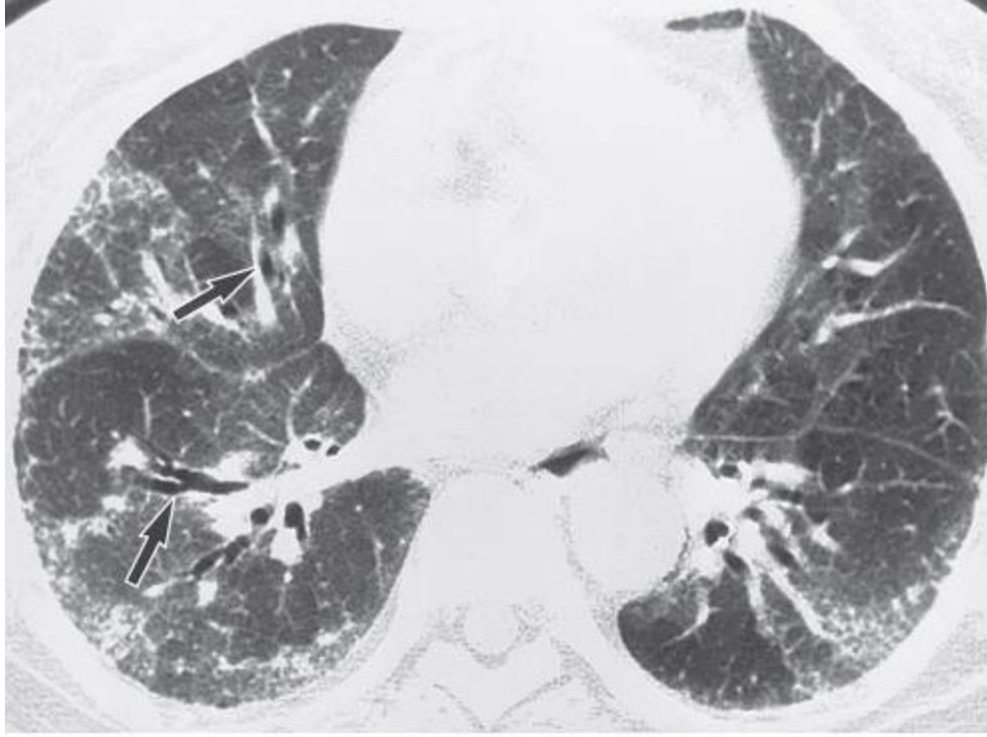
SLE tanısı olan hastaların çoğunda akciğer tutulumuna ait bulgular vardır, hastalık boyunca hastaların %50'sinde gelişir. Bu bulguların bir kısmı klinik olarak anlamlı değildir. Akciğer tutulumu; plevrit, İAH, alveoler hemoraji, büzülen akciğer sendromu (shrinking lung syndrome, SLS), pulmoner hipertansiyon, havayolu hastalığı ve tromboembolik hastalık şeklinde gelişebilir (68).

SLE ilişkili İAH sıklığı tanıda kullanılan yöntemle göre değişmekle beraber %3-13'tür. Diğer kollajen doku hastalıklarına göre daha az sıklıkta klinik İAH'a yol açar (69). İAH akut lupus pnömonitis atağının sekeli sonucu olarak da ortaya çıkabilir.

Non produktif öksürük, tekrarlayıcı plöretik ağrı, efor dispnesi en sık rastlanan semptomlardır. Fizik muayenede bazallerde raller duyulabilir. Clubbing ve periferik siyanoz ve interstisyel pulmoner fibrozise SLE de nadiren rastlanır.

SFT de çoğunlukla restriktif patern vardır, TAK (total akciğer kapasitesi) ve DLCO'da azalma saptanır. SLE ilişkili İAH tanısı klinik özellikler, SFT ve YÇBT bulguları ile konulur. YÇBT'de buzlu cam görünümü, konsolidasyon alanları görülebilir (şekil 6). İnterstisyel fibrozis gelişen vakalarda akciğer alt zonları tutan retiküler patern de saptanır. Bronkoalveoler lavaj; enfeksiyon, granümatöz hastalık, hemoraji ve maligniteyi dışlamak için yararlı olabilir. Akciğer biyopsisi ise tanı daha az invaziv testler ile konulamamışsa gerekebilir.

SLE ilişkili İAH'da en sık görülen histopatolojik görünüm NSIP'tir, LIP, OP, UIP ve diffüz alveoler hemoraji de görülür (70).



Şekil 6. SLE tanılı hastada YÇBT’de NSIP (buzlu cam görüntüsü ve traksiyon bronşektazileri-oklu alan

SLE ilişkili İAH tedavisi: SLE ilişkili İAH tedavisi ile ilgili kontrollü çalışma yoktur. Daha çok uzman görüşüne dayanır. Diğer kollajen doku hastalıkları ilişkili İAH’larda kullanılan tedaviler verilir. SLE ilişkili ileri İAH’de yüksek doz oral kortikosteroidler (1mg/kg oral prednizolon veya eşdeğeri) ve yanında sıklıkla siklofosfomid verilebilir. Daha az ağır vakalarda prednizolonun yanında siklofosfamid tedavisi yerine azatiopirin veya mikofenolat verilebilir. Kortikosteroid tedavisi alınan yanıtı göre yavaş yavaş doz azaltılır (70,71).

Akut lupus pnömonitisi yüksek derecede ölümcül seyreden, akut ateş, plöretik göğüs ağrısı ve takipne ile giden SLE de görülen bir durumdur. SLE hastalarında %1-4 oranında görülür. %50’nin üzerinde mortalite oranı görülebilir (70). Akut lupus pnömonisi ve diffüz alveoler hemoraji histopatolojik olarak farklı olmasına rağmen, YÇBT özellikleri benzerdir ve ayırt edilmeleri zor olabilir. Her iki durumda da bilateral konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleri bulunmaktadır.

Radyolojik değişikliklerin hızlı gerilemesi, pulmoner hemoraji lehine olurken, akut lupus pnömonisine plevra sıvısı da eşlik edebilir. Lupus pnömonitisi sonrası SLE ilişkili İAH gelişebilir (72). Akut lupus pnömonitidinde tedavide öncelikle enfeksiyon dışlanana kadar, geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavisi başlanması önerilir. Mekanik ventilatöre alınan hastalarda akciğer koruyucu bir tedavi olarak düşük tidal volümler seçilmelidir. Yüksek doz intravenöz metil prednizolon tedavisinin yanına siklofosfamid eklenebilir (71). Dirençli diffüz alveoler hemoraji ve akut lupus pnömonitis vakalarında plazmaferez ve intravenöz immunglobulinden fayda görüldüğüne dair çalışmalar vardır (73–75).

2.3.5. Polimiyozit ve Dermatomyozit (PM/DM) İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı

Dermatomyozit (DM) ve Polimiyozit için ortak tanı kriterleri; simetrik, yavaş seyirli proksimal kas güçsüzlüğü, kas enzimlerinde artış, kas biyopsisinde inflamasyon bulguları, elektromiyografide miyozit ile uyumlu bulgulardır. Bu kriterlere ek olarak dermatomyozit için deri bulguları (heliotrop raş, Gottron papülleri) olmasıyla tanı konulur. Sistemik inflamatuvar hastalıklardır. Akciğer tutulumu hastaların 1/3'ü ile 2/3'ünde görülebilir ve PM/DM hastalarında mortalitenin önemli sebeplerinden biridir (76).

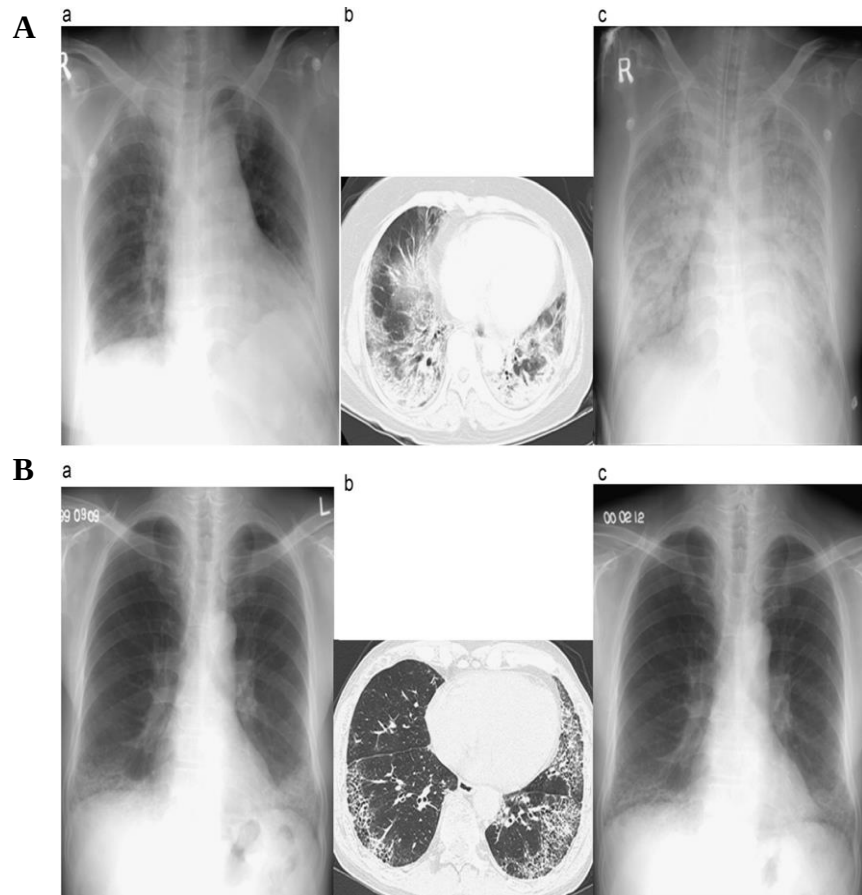
İnflamatuvar miyopatilerin sıklığı 1/100.000 olarak tahmin edilmektedir. Dermatomyozit ve polimiyozit (DM/PM) bimodal insidans gösterir, sıklığı çocukluk döneminde ve 50-70 yaş arasındaki dönemde artar.

PM/DM'de akciğer tutulumu kas ve cilt bulgularından önce başlayabilir. Akciğer tutulumu; solunum kaslarında güçsüzlük, aspirasyon pnömonisi, İAH, solunum yetmezliği, enfeksiyonlar ve ilaca bağlı pnömoni durumlarından oluşmaktadır (77). PM/DM ilişkili İAH'nın YÇBT bulgularına hastaların yaklaşık %65'inde rastlanır. (78) PM ve DM hastalarında malignite açısından tarama yapılması gerekir. Özellikle DM için daha yüksek olmak üzere akciğer kanseri riski yüksek bulunmuştur.

PM/DM ilişkili İAH semptomatik olduğu zaman 2 şekilde karşımıza çıkabilir:

1) Subakut başlangıçlı dispne, YÇBT’de bazallerde geniş buzlu cam görünümleri ve konsolidasyondan oluşan tip Bu tip hastalıkta İAH haftalar içinde ilerler ve genellikle tedaviye refrakterdir. Histopatolojik olarak organizan pnömoni (OP) ve non spesifik interstisyel pnömoni (NSIP)’e eşlik eden diffüz alveloer hemoraji saptanır.

2) Sinsi başlangıçlı, yavaş ilerleyici dispne, YÇBT’de balpeteği görünümü ve retikülasyon bronşektazilerinden oluşan tip. Hastalık daha yavaş seyirlidir. Histopatolojik görünüm olarak NSIP, UIP ve OP ye rastlanır (79) (Şekil 7).



Şekil 7. PM/DM ilişkili İAH görüntüleri (79)

A) Akut başlangıçlı PM ilişkili İAH, a)YÇBT de subplevral buzlu cam görünümleri ve fokal konsolidasyon bulguları var.c) İlk grafiden 2 hafta sonra çekilmiş radyografi hasta entübe, mekanik ventilatörle izlenmekte.

B) Kronik PM ilişkili İAH a) Hastalık başlangıcında alınan grafi her iki akciğer alt loblarında artmış interstisyel dansiteler b) YÇBT de subplevral traksiyon bronşektazileri ile retiküler dansiteler mevcut.c) ilk grafiden 5 ay sonra çekilmiş akciğer grafisi ilk grafi ile arasında anlamlı farklılık yok

Artrit ve artraljinin görülmesi ve yaş > 45 olması PM/DM ilişkili İAH ile ilişkili bulunmuştur (80). Polimiyozit ilişkili İAH olgularının %40-80'inde anti sentetaz antikoru saptanmaktadır. En sık görülen anti sentetaz antikoru ise anti histidil t-RNA sentetaz (anti-Jo1) antikordur. Anti sentetaz antikoru varlığı, polimiyozit, artrit, makine eli ve İAH birlikteliği; anti sentetaz sendromu olarak tanımlanır. Akciğer tutulumu olmayan hastalara ve sağlıklı kontrollere göre serum SP-D ve serum KL-6 seviyelerinin PM/DM ilişkili İAH hastalarında yapılan çalışmalarda arttığı saptanmıştır (81,82).

Tedavi: Çoğu kollajen doku hastalığı ilişkili İAH'da olduğu gibi PM/DM ilişkili İAH tedavisinde de yapılmış randomize klinik çalışmalar yoktur. Yüksek doz oral prednizon ilk basamak tedavi olarak uygulanır. Azatiopirin ve mikofenolat tedavileri verilebilir. Ağır, hızlı ilerleyici hastalık da intravenöz siklofosfamid tedavisi yüksek doz metil prednizon ile verilebilir (83). Tedaviye dirençli vakalarda intravenöz immünglobulinden ve rituximabdan fayda görülebileceğine dair vaka bildirimleri vardır (84,85).

2.3.6. Mikst Bağ Doku Hastalığı ve Mikst Bağ Doku Hastalığı İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı

Mikst bağdoku hastalığı (MBDH); SSc, SLE ve PM/DM'ye ait belirtilerin olduğu, ANA ve U1RNP pozitifliği olan bir bağ doku hastalığıdır. Sık görülen klinik özellikler; raynaud fenomeni, inflamatuvar artrit, serozit (plevrit veya perikardit), miyozit ve özafageal disfonksiyondur. Sklerodermaya benzer şekilde pulmoner hipertansiyon ve İAH bu hastalığa da eşlik edebilir.

MBDH ilişkili İAH ilgili yapılan 41 hastalık çalışmada YÇBT bulguları olarak buzlu cam dansiteleri baskın olup, perifer ve alt zonlarda retiküler ve nodüler dansiteler görülmüştür (86). Bu bulgularla yazarlar daha çok NSIP görüldüğü görüşüne varmıştır. SLE'de görüldüğü gibi plevral kalınlaşma ve plevra sıvısı eşlik edebilir. MBDH olan hastalarda en sık ölüm nedenleri pulmoner hipertansiyon, solunum yetmezliği ve kalp yetmezliğidir.

MBDH ilişkili İAH tedavisi için de yapılmış kontrollü çalışma yoktur. Klinik olarak semptomatik, ve ilerleyici hastalığı olan hastalarda kortikosteroid ile diğer kortikosteroid dışı immünsupresifler kombine edilebilir (5).

2.4. KL-6 (KREBS VON DEN LUNGEN 6) GLİKOPROTEİNİ

KL-6, krebs von den Lungen-6, mûsin benzeri yüksek molekûler ağırlıklı bir glikoproteindir. İnsan transmembran MUC1 mûsin olarak sınıflandırılır.

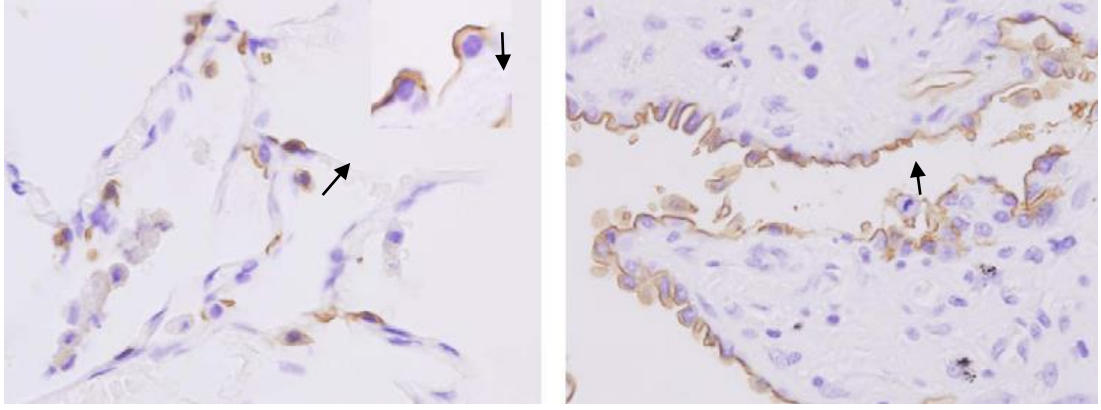
İnsan akciğer adenokarsinomu hücre dizisi VMRC-LCR ‘ye karşı geliştirilmiş fare Ig G1 monoklonal antikordur (87). İlk olarak meme, pankreas ve akciğer kanseri için bir tümör belirteci olarak üretilmiştir. Fakat tanısal yeterliliği pulmoner fibrozisli vakalarda çok sayıda yanlış pozitif sonuçlar vermesi nedeniyle karsiyoembriyonik antijene (CEA) göre zayıf kalmıştır (3). Yapılan çalışmalarla KL-6’nın interstisyel olmayan benign akciğer hastalıklarında salgılanmadığı, bu nedenle de İAH için bir belirteç olabileceği ortaya çıkmıştır (2).

KL-6 tip 2 alveoler pnömositlerden ve bronşial epitel hücrelerinden orta düzeyde salgılanır. İAH olan bireylerden alınmış akciğer doku kesitlerindeki rejenere ve/veya atipik tip 2 pnömositlerden ise yüksek düzeyde salgılandığı ortaya konmuştur. Bunların dışında akciğer, pankreas ve meme kanser hücrelerinden de yüksek düzeyde salgılandığı saptanmıştır (88) (89) (Tablo 5). Ohtsuki ve arkadaşları yaptıkları çalışmada normal akciğer dokusunda hücre yüzeyinde aralıklı boyandığını fakat NSIP ve IPF bulguları olan akciğer dokusunda devamlı bir şekilde aralıksız boyandığını tespit etmişlerdir (90) (Şekil 8).

Yapılan çalışmalarda İAH olan hastalar ile sağlıklı kontroller ve İAH dışı akciğer hastalığı olan bireylerle karşılaştırıldığında KL-6 düzeyinin klinik olarak anlamlı değeri >500u/ml olarak saptanmıştır (91). KL-6 düzeyi çeşitli İAH’larının %70-%100 ünde artmış bulunur bunlar; idiyatik interstisyel pnömoniler (İİP), KDH ilişkili İAH, hipersensitivite pnömonisi,, radyasyon pnömonisi, ilaç ilişkili pnömoni, akut respiratuar distres sendromu, pulmoner sarkoidoz ve pulmoner alveoler proteinozistir (3).

Tablo 5. KL-6 bulunan hücreler (88)

	Negatif	Pozitif		
		Zayıf	Orta	Güçlü
Akciğer	tip 1 pnömosit	terminal bronş bazal hücreleri	tip2 pnömositler respiratuar bronş epiteli seröz doku bronş epiteli	
diğer	mide yüzey epiteli mide pilor hücreleri duodenum epiteli kolon,rektum epiteli pankreas asiner hc. lökositler,eritrositler			
İAH	granuloma Dev hücreler			rejenere tip 2 pnömosit
Malign Hücreler	bazı malign hücreler	çoğu malign hücre		akciğer ca meme ca Pankreas ca



Şekil 8. Tip2 pnömosit yüzeyindeki KL-6 görünümü

Soldaki mikroskop görüntüsünde normal akciğer dokusunda tip 2 pnömositlerin aralıklı KL-6 ile boyandığı izleniyor (x400 büyütme), sağdaki görüntü de ise NSIP olan bir akciğerde tip2 pnömositlerin düzenli kesintisiz boyandığını görmekteyiz. (90)

Yokohoma H. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KL-6 düzeyinin 1 haftalık kortikosteroid tedavisi sonrası düşmesinin İPF’li olgularda iyi prognoz kriteri olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (92). Bu çalışmaya dayanarak serum KL-6 düzeyinin İAH tanısında kullanılabileceği gibi, İAH hastalarında prognozu belirleyici faktör olarak da kullanılabileceği önerilmektedir. KL-6 serum düzeyi 1999 yılından beri Japon Sağlık Sigortası tarafından İAH için tanı belirteci olarak kullanılmaktadır (3).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. VERİLERİN TOPLANMASI VE ÇALIŞILMASI

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalına başvuran, takip ve tetkik edilen kollajen doku hastalığına sahip hastalar ve kollajen doku hastalığı ile beraber akciğer tutulumu bulguları olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalıkların teşhisinde ACR kriterleri kullanılmıştır.

Çalışmaya katılmayı kabul eden, kollajen doku hastalığı (RA, SLE, Sjs, SSc, PM/DM, MBDH) olup akciğer tutulumu bulguları olmayan ve kollajen doku hastalığı ile birlikte akciğer tutulumu olan, 18 yaş üzerinde hastaların klinik verileri hasta takip formlarına prospektif olarak kaydedildi ve hastalardan kan alındı.

Çalışmaya dahil etmeme kriterleri olarak; 18 yaşından küçük olmak, aktif başka bir sistemik hastalığı olanlar (malignite, akut veya kronik enfeksiyon, karaciğer veya böbrek hastalığı) ve onam formunu imzalamayan hastalar olarak belirlendi. Çalışmaya KDH olup akciğer tutulumu olmayan 45 hasta, KDH ile ilişkili İAH olan 68 hasta, toplamda 113 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak kollajen doku hastalığı bulunmayan, interstisyel akciğer hastalığı olmayan 45 sağlıklı birey çalışmaya alındı. İmmünoloji laboratuvarında hasta ve sağlıklı kontrollerin plazmaları elde edildikten sonra, -80 derecede saklandı.

Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınan 27.12.2013 tarih ve 46004091-302.14.06/49361 sayılı etik kurul izniyle gerçekleştirilmiştir. Tüm hasta ve kontroller aydınlatılmış gönüllü olur formları imzalatılarak çalışmaya alınmıştır.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, özgeçmişleri, tanıları, hastalık süreleri, akciğer tutulumu olup olmadığı, akciğer tutulumu var ise bunun süresi, aldığı tedaviler belirlendi. Akciğer tutulumu olan gruba akciğer semptomları (öksürük, balgam çıkarma, göğüs ağrısı, hemoptizi, nefes darlığı) soruldu. Kollajen doku hastalığı olan hastaların akciğer tutulumu olup olmadığı, dosyalarındaki kayıtlardan ve rutin takiplerinde yapılmış YÇBT, P-A akciğer grafisi, SFT, DLCO bilgilerinden elde edildi. Kontrol grubunun özgeçmişi, İAH öyküsü ve sigara anamnezi kontrol grubunun kendisinden öğrenildi.

Çalışma için gerekli olan mali destek, Ankara Tıphılar Vakfı tarafından sağlandı.

3.2. ANALİZ YÖNTEMİ

3.2.1. Örneklerin Hazırlanması

Çalışmaya katılan tüm hastalardan, antekübital venden enjektörle 8 ml kan alınarak, heparinsiz tüp içerisine konuldu. Alınan kanlar en kısa sürede (30 dakika içerisinde) 15 dakika süreyle 1000 devir/dk da santrifüj edilip üstte kalan plazma ayrıldı. Ayrılan plazma, 1,5 ml. lik ependorf tüpüne konup, KL-6 glikoprotein düzeyi analizi için -80°C’de dondurularak saklandı.

3.2.2. KL-6 Glikoprotein Tayini

Deneyde Cusabio marka KL-6 ELISA (Enzim İlişkili İmmunosorban Tahlil-Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kiti kullanıldı. Kitin içindeki mikro plaklar, EL 312 Microplate marka ELISA reader’da, 450 nm’de spektrofotometrik olarak okundu. Okunan OD (Optik Density) değerleri, firmadan sağlanan semilogaritmik kağıt kullanılarak U/ml’e çevrildi.

Kullanılan ELISA kitleri, insan KL-6 düzeylerini serumda, idrarda, hücre kültürlerinde ve doku homojenatlarında ölçebilmektedir.

KL-6 için ELISA protokolü:

1- Örnek ve standartlar oda sıcaklığına getirildi.

KL-6 standardı hazırlanması:

Standart (insan KL-6 glikoproteini) 1 ml Sample Diluent ile sulandırılarak hazırlandı. 1000 U/ml’lik stok solüsyonu hazırlandı. Stok standart solüsyon kullanılarak, dilue baz serisi hazırlandı. Her tüp transfer öncesi nazikçe sallanarak sıfır standarda (0 U/ml) ulaşıldı.

1- Mikroplate kuyucuklarının her biri içine 100µl plazma ve 100µl standart konuldu. Yapıştırıcı bant ile kaplandı. 37°C’de 2 saat inkübe edildi.

- 2- Kuyucuklardaki solüsyon yıkanmadan aspire edildi.
- 3- Her kuyucuk içine 100µl Biotin-antikoru eklendi. Yeni bir yapıştırıcı bant ile kaplandı. 37°C’de 1 saat inkübe edildi.
- 4- Kap yıkayıcı ile kuyucuklar içindeki solüsyon aspire edildi. Her bir seferde 200 µl kap yıkayıcı solüsyon kullanılarak her bir kuyucuk 3 kez kap yıkayıcı ile yıkandı. Bu 3’er kerelik yıkama 2 kez tekrarlandı.
- 5- Her bir kuyucuğa 100µl Horseradish Peroksidaz-avidin eklendi. Yapıştırıcı bant ile kaplandı. 37°C’de 1 saat inkübe edildi.
- 6- Kap yıkayıcı ile kuyucuklar içindeki solüsyon aspire edildi. Kap yıkayıcı solüsyon ile kuyucuklar 5 kez yıkandı.
- 7- Her bir kuyucuğa 90µl TMB (tetramethylbenzidine) eklendi. 37°C’de 30 dakika karanlık ortamda inkübe edildi.
- 8- Microplate kuyucuklarına 50 µl stop solüsyonu (sulfuric acid) eklenerek 5 dakika içinde 450 nm’de ELİSA reader’da spektrofotometrik olarak okundu.
- 9- Okunan OD değerleri semilogaritmik kağıt kullanılarak U/ml’e çevrildi.

Testin duyarlılığı:

İnsan KL-6 ELISA (Cusabio) için minimum saptanabilir doz 3.9 U/ml’dir.

KL-6 ELISA (Cusabio marka) saptama aralığı 15.6 -1000 U/ml’dir.

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

Normal dağılıma uymayan veriler için non-parametrik yöntemler kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir.

İkiden fazla gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA varyans analizi testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile araştırıldı. Saptanan farklılığın hangi gruplar arasında

olduğunu tespit etmek için parametrik olmayan post-hoc ikili grup testleri kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken spearman korelasyon testi ile araştırıldı.

Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde dağılımın homojen olup olmamasına göre, Ki-Kare ve “Mann Whitney U” testleri kullanıldı.

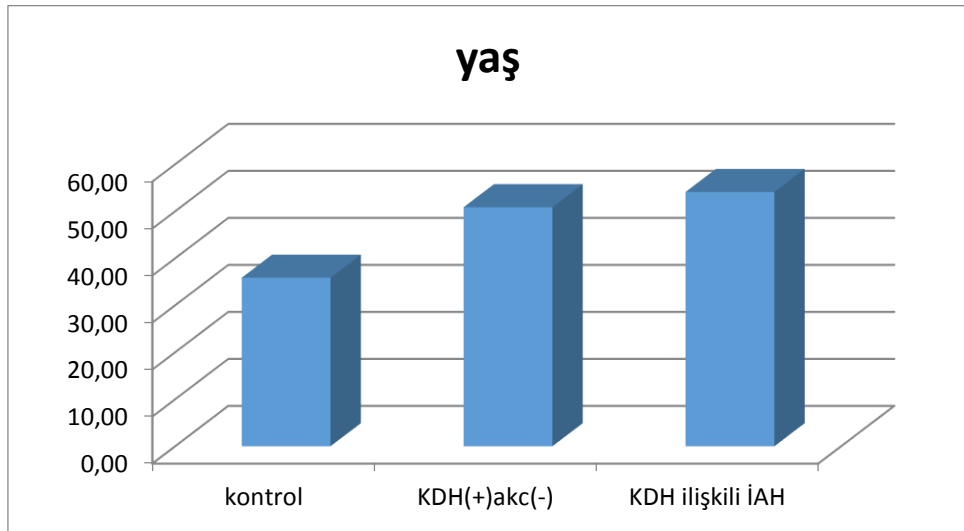
Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapıldı.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

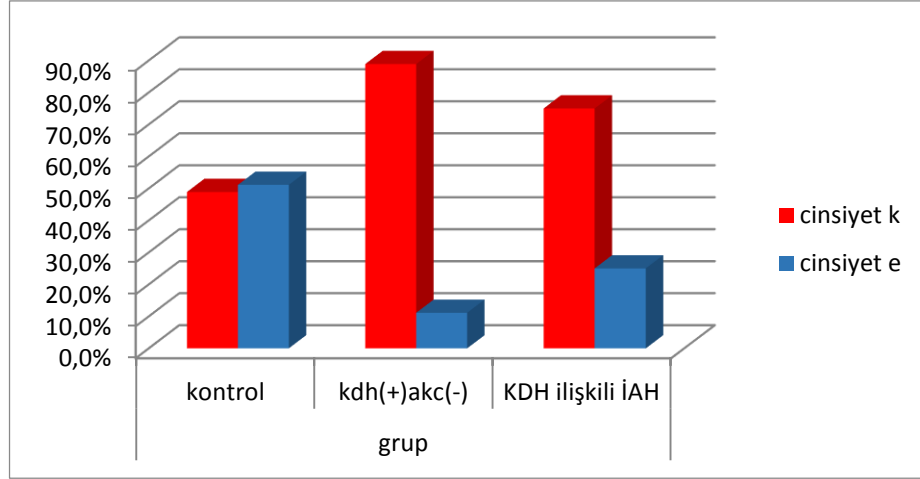
Çalışmaya katılan 113 hastanın 45'i (%39,8) kollajen doku hastalığı (RA, SLE, Sjs, SSc, PM/DM, MBDH) olup akciğer tutulumu saptanmayan hastalardan, 68'i (%60.2) ise kollajen doku hastalığı ilişkili İAH saptanan hastalardan oluşmaktaydı. Akciğer tutulumu olmayan KDH grubundaki hastaların 7'si (%15,6) SLE, 22'si (%48.9) RA, 6'sı (%13,3) SSc, 8'i (%17.8'i) Sjs, 2'si (%4.4) MBDH tanısı olup, KDH ilişkili İAH olan hastaların 7'si (%10,3) SLE, 18'i (%26,5) RA, 23 (%33,8) skleroderma, 12'si (%17,6) Sjs, 5'i (%7.4) MBDH, ve kalan 3 hasta da(%4.4) PM/DM tanısına sahipti. Çalışmada akciğer tutulumu olmayan PM/DM hastası yoktu.

Kollajen doku hastalığı olup akciğer tutulumu olmayan gruptaki hastaların ortalama yaşı 50,8 (SD $\pm$ 12,7) (minimum19, maksimum 78), KDH ilişkili İAH tanısı olan hastalarinki 54,1 (SD $\pm$ 13,4) (minimum 23, maksimum 87), sağlıklı kontrol grubundaki hastaların ise 35,8 (SD $\pm$ 8,5) (minimum 20, maksimum 54) olarak tespit edildi. Kontrol grubu anlamlı olarak, KDH ilişkili İAH ve akciğer tutulumu olmayan KDH grubundan daha gençti ($p<0,005$) (Şekil 9).



Şekil 9. Çalışma gruplarının yaş dağılımı (kdh (+)akc (-): akciğer tutulumu olmayan KDH grubu)

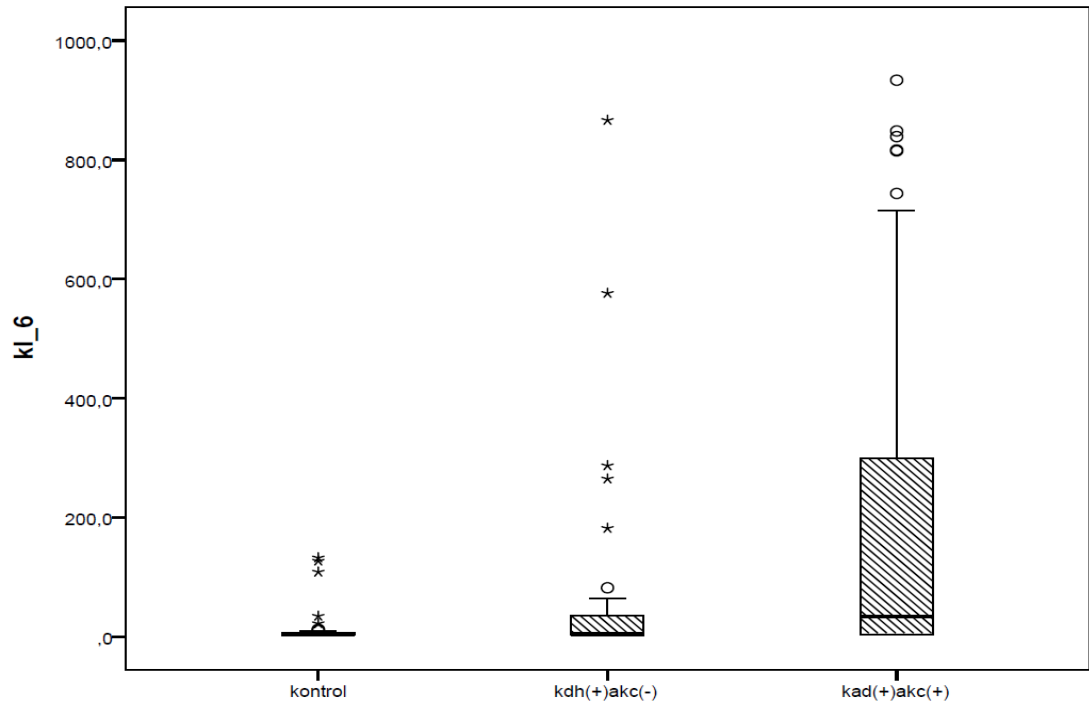
Çalışmaya alınan sağlıklı kontrol grubunun 22'si (%48,9) kadın, 23'ü (%51,1)'i erkekti. KDH olup akciğer tutulumu olmayan grupta ve KDH ilişkili İAH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak kadın hasta sayısı daha fazlaydı ($p<0.05$) (Şekil 10).



Şekil 10. Çalışma gruplarının cinsiyet dağılımı

Kırmızı sütun :kadın, mavi sütun erkek cinsiyet

Çalışmaya katılanların serum KL-6 düzeyleri değerlendirildi. Serum KL-6 düzeyi ortalanca değerleri, akciğer tutulumu olmayan KDH grubunda 3,9 (minimum 3,9, maksimum 866,3), KDH ilişkili İAH grubunda 33,75 (minimum 3,9, maksimum 933,6), sağlıklı kontrol grubunda ise ortalanca değer 3,9 (minimum 3,9, maksimum 132,3) olarak saptandı. Çalışmaya alınan tüm gruplar karşılaştırıldığında, KDH ilişkili İAH olan grupta hem kontrole, hem de akciğer tutulumu olmayan KDH grubuna göre KL-6 düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı. (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,008$) (Şekil 11). Sağlıklı kontrol grubu ile akciğer tutulumu olmayan kollajen doku hastalıkları grubunda KL-6 düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,289$).



Şekil 11. Çalışma gruplarının serum KL-6 düzeyi dağılımları

Tablo 5. Çalışma gruplarının serum KL-6 düzeylerinin karşılaştırılması

	KL-6 düzeyi			
	Ortalama (SD±)	Maksimum	Minimum	Median
Akciğer tutulumu olmayan KDH	62 (SD±161,48)	866,3	3,9	3,9
KDH ilişkili İAH	190,13 (SD±279)	933,6	3,9	33,750
Kontrol	13,73 (SD±30)	132,3	3,9	3,9

Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında yaş farkının istatistiksel anlamlı farklı olması nedeniyle, kovaryans analizi ile yaş etkisini göz önünde bulundurduğumuz da da, KL-6 düzeyleri açısından gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farkın devam ettiği saptandı (p=0,02).

Hem akciğer tutulumu olmayan KDH grubundaki, hem de KDH ilişkili İAH grubundaki hastaların KL-6 düzeyleri, kendi grupları içinde tanılarına göre alt

gruplara ayrılarak, (SLE, RA, SSc, Sjs, MBDH), Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. KL-6 düzeyleri açısından alt gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. (Akciğer tutulumu olmayan KDH grubu $p=0,094$, KDH ilişkili İAH grubu $p=0,585$).

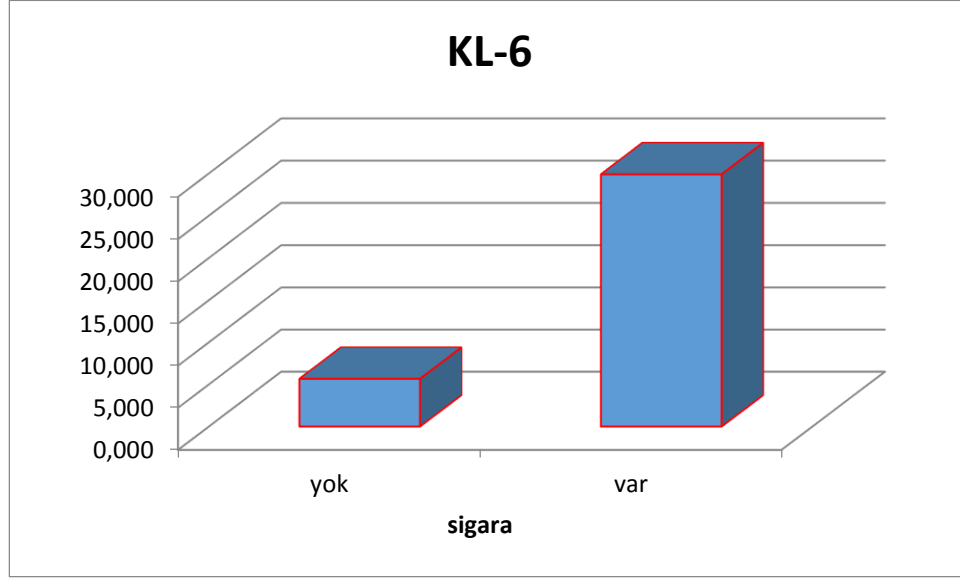
RA tanısı olan hastalar ve RA haricinde tanısı olan diğer bağ dokusu hastalıkları olan hastalar olmak üzere iki ayrı grup oluşturuldu. Hem akciğer tutulumu olmayan KDH grubunda hem de KDH ilişkili İAH grubunda KL-6 düzeyleri kendi aralarında Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Her iki grupta da, RA ve diğer bağ doku hastalıkları grupları arasında, KL-6 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (Akciğer tutulumu olmayan KDH grubunda $p=0,06$, KDH ilişkili İAH grubunda $p=0,948$). İAH olan RA ve akciğer tutulumu olmayan RA tanılı hastaların KL-6 değerleri karşılaştırıldığında ise, İAH olan RA hastalarının KL-6 düzeyleri, akciğer tutulumu olmayan RA'lı hastalarinkine göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,03$).

KDH ilişkili İAH grubundaki hastalar, akciğer semptomu olanlar (dispne, öksürük, balgam,vb) ve olmayanlar olarak iki grupta KL-6 düzeyleri değerlendirildi. Akciğer semptomu olup olmaması ile KL-6 düzeyi arasında anlamlı fark saptanmadı. ($p=0,436$)

Kollajen doku hastalığının süresi ile, akciğer tutulumu gelişmesi arasındaki ilişki değerlendirildi. Kollajen doku hastalığının süresi arttıkça akciğer tutulumu sıklığı arttığı saptandı ($p<0.05$). KL-6 düzeyi ile, kollajen doku hastalığının tanıdan bugüne kadarki süresi arasında ise istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,627$) Akciğer tutulumunun süresi (akciğer tutulumu tanısından bugüne) ile serum KL-6 düzeyi arasındaki ilişki karşılaştırıldı. KL-6 düzeyi ile akciğer tutulumu süresi arasında da anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.103$).

Kontrol grubunun KL-6 düzeyleri ile sigara arasındaki ilişkiye bakıldığında, gruptan 30'u (%68,2) sigara kullanmazken, 15'i (%31,8) sigara kullandığını belirtti. Sağlıklı kontrollerde, sigara içen grubun KL-6 düzeyi, içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek çıktı. ($p=0,048$) (Şekil 12) Sigara kullanan hastaların paket/yıl ile KL-6 arasındaki ilişkiye Spearman korelasyon testi ile bakıldı. Hastaların sigara kullandığı paket/yıl ile KL-6 düzeyi arasında anlamlı ilişki

saptanmadı ($p=0.122$).



Şekil 12. Kontrol grubunda Sigara ile KL-6 düzeyi ilişkisi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kollajen doku hastalıkları çeşitli organları etkiler. Organ tutulumları arasında, mortalite ve morbidite açısından en önemlilerinden biri akciğerlerdir. İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) ise, KDH 'da yaygın görülebilen ve progressif ilerleyebilen, fibrozis ve inflamasyon ile giden bir akciğer tutulum şeklidir. Hedefe yönelik tedavinin başlatılması için akciğer tutulumunun erken saptanması çok önemlidir. Solunum semptomları başladığı sırada, akciğer parankimindeki hasar, bazen geri dönüşsüz olabilir. Bu nedenle İAH'nın erken tanısı için tanı belirteci arayışı ortaya çıkmıştır. İAH'larda yaygın görülen patofizyolojik bulgunun, tip2 pnömosit hasarı veya rejenerasyonu olması nedeniyle, tip2 pnömosit hasarında ortaya çıkan KL-6 glikoproteini önem kazanmıştır, tanı belirteci olabileceği düşünülmüştür (93).

Bizim çalışmamızda kollajen doku hastalığı olan hastalarda bir serum glikoproteini olan KL-6 düzeyinin kollajen doku hastalıklarına eşlik edebilecek akciğer tutulumu ile ilişkisi araştırılmıştır.

Kohno N. ve arkadaşlarının 1989'da yaptığı çalışmada KL-6 glikoproteininin İAH'da biyomarker olarak kullanılabileceği, benign, interstisyel olmayan akciğer hastalıklarında KL-6 seviyelerinin, interstisyel akciğer hastalıklarına göre anlamlı yükseklik göstermediği saptanmıştır (2). Japonya'da 1999 yılından beri, KL-6 düzeyi İAH için tanı belirteci olarak klinik uygulamada kullanılmaktadır.

Serum KL-6, İAH'nın çeşitli tiplerinde de yüksek seyretmektedir. Bunlar; idiyopatik interstisyel pnömoniler, hipersensitivite pnömonisi, ilaç ilişkili pnömonitis, sarkoidoz ve KDH ilişkili İAH'dır (3). Bu nedenle, KDH ilişkili İAH için de, KL-6 düzeyinin serum belirteci olarak kullanılabileceği öngörülmüş ve KL-6 düzeyi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Oyama T. Ve arkadaşlarının 177 RA'lı hastada yaptıkları çalışmada, 9 hastada YÇBT bulgularında aktif interstisyel pnömonitis saptanmış, bu 9 hastanın 8 (%88.9) 'inde KL-6 düzeyi anlamlı yüksek, akciğer tutulumu olmayan 168 hastanın sadece 1 (%0.6)'inde KL-6 seviyesi yüksek saptanmıştır. Aktif interstisyel akciğer hastalığı olanlarda, serum KL-6 düzeyi

(867.2±50.8.5), akciğer tutulumu olmayanlara göre (181.6±89.1) anlamlı yüksek çıkmıştır ($p<0.0001$) (94).

SSc hastalarında ise, serum tanı belirteci olarak KL-6 ve serum surfaktan protein D (SP-D) ile yapılmış çalışmalar vardır. Hant ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınladığı çalışmada, SSc'li 66 hastanın (44 SSc ilişkili İAH'ı olan, 22 akciğer tutulumu olmayan SSc) serum surfaktan protein D (SP-D) ve KL-6 düzeylerine bakılmıştır. Sağlıklı kontrollere göre; hem SP-D değeri hem de KL-6 düzeyi anlamlı olarak yüksek çıkmış ($p<0,0001$), İAH'sı olan SSc hastalarının akciğer tutulumu olmayan SSc hastalarına göre hem KL-6 ve SP-D değerleri daha yüksek çıkmıştır. SSc ilişkili İAH hastalarının KL-6 düzeyleri 1458±1070, akciğer tutulumu olmayan SSc hastalarının ise 640±487 U/ml saptanmıştır ($p=0,0001$) (95).

Doishita ve arkadaşlarının 2011'de yayınlanan çalışmasında ise; 173 akciğer tutulumu olmayıp KDH olan hastanın ve 67 KDH ilişkili İAH'ı olan hastanın KL-6 düzeyleri değerlendirilmiş. KL-6 düzeyinin, KDH ilişkili İAH'ı olan hastalarda aktif pnömonitis ve inaktif pnömonitis ayrımında önemi araştırılmış, KDH ilişkili İAH'ı olan hastalarda serum KL-6 düzeyi, akciğer tutulumu olmayan KDH hastalarına göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0001$). Ayrıca bu çalışmada, 67 hastadan oluşan KDH ilişkili İAH grubunda, 15 hastanın aktif ilerleyici pnömonitisi saptanmış, 52 hasta ise stabil inaktif pnömonitis olarak değerlendirilmiş olup bu iki grup KL-6 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, aktif ilerleyici pnömonitisi olan hasta grubunda KL-6 düzeyi anlamlı yüksek çıkmıştır ($p<0.001$). Bu çalışmanın sonunda, KL-6 düzeyi ile İAH'nin ilerleyici ya da stabil olduğunun öngörülebileceği sonucuna varılmıştır (96).

Bizim çalışmamızda da, diğer çalışmalarda olduğu gibi, KDH ilişkili İAH olan grupta hem kontrole hem de akciğer tutulumu olmayan KDH grubuna göre KL-6 düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,008$). Doshita ve arkadaşlarının çalışmasının aksine, sağlıklı kontrol ile akciğer tutulumu olmayan KDH'lı hastaların KL-6 değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,289$). Ayrıca, İAH'sı olan hastalar arasında, aktif ilerleyici akciğer hastalığı ve stabil inaktif interstisyel akciğer hastalığı ayrımı yapılmadı.

Bizim çalışmamızda, KDH olup akciğer tutulumu olmayan grupta ve KDH ilişkili İAH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde kadın hasta sayısı daha fazlaydı ($p<0.05$). Bu durum kollajen doku hastalıklarının kadınlarda daha sık görülmesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda ayrıca, kollajen doku hastalıklarının KL-6 düzeyleri, tanılarına göre karşılaştırıldı. SLE, Sjs, RA, SSc, MBDH ve PM/DM hastalarının KL-6 düzeyleri karşılaştırıldığında; hem akciğer tutulumu olmayan KDH grubunun içinde hem de KDH ilişkili İAH grubunda tanı gruplarının KL-6 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Bizim çalışmamızdaki bazı tanı gruplarında hasta sayılarının az olması bu sonucu etkilemiş olabilir.

Yanaba ve arkadaşlarının 2003’de yayınlanan çalışmasında ise; SSc ile takip edilen hastaların KL-6 düzeyleri, SLE’li hastalarinkinden anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Fakat bu çalışmada, SSc’li hastaların bir kısmında pulmoner fibrozis mevcuttur. Yanaba ve arkadaşlarının çalışmasının asıl önemli noktası ise, SSc’li hastalardan aktif pulmoner fibrozisli olan hastaların KL-6 düzeyi, stabil pulmoner fibroze göre daha yüksek saptanmış, hastaların ortalama 2.9 yıllık (0.3-6) takibinde, Doishita’nın çalışmasındaki gibi KL-6 düzeylerindeki artışlar, yeni gelişen veya kötüleşen pulmoner fibrozis ile ilişkili çıkmıştır. DLCO ve VK ile, KL-6 düzeyi arasında ters orantılı ilişki ortaya konmuştur (97). Bu çalışmanın sonunda, KL-6 tanısında kullanılabileceği gibi, pulmoner fibrozis aktivitesinin takibinde de kullanılabileceği belirtilmiştir.

Ishikawa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, KL-6 düzeyinin yaş ve sigara ile ilişkili olduğunu; orta ve ileri yaş grubunda (35-79 yaş) , sigara içenlerde, içmeyenlere göre-katılımcıların kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olup olmadığına bakılmaksızın KL-6 düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. İçilen sigara miktarının (paket/yıl) da bağımsız olarak serum KL-6 düzeyi anlamlı olarak arttırdığı belirtilmiştir (98). Bizim çalışmamızda ise, sadece kontrol grubunun sigara içip içmediği ve KL-6 düzeyi ile ilişkisine bakıldı. Kontrol grubunda sigara içenlerin KL-6 seviyesi, içmeyenlere göre anlamlı şekilde yüksek geldi ($p<0.05$). Paket/yıl ile KL-6 düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Kontrol grubunda yer alan kişilerin öykülerinde bilinen KOAH tanısı olan yoktu.

Sonuç olarak; bizim çalışmamızda da, KDH ilişkili İAH hastalarında KL-6 düzeyi akciğer tutulumu olmayanlara göre anlamlı yüksek saptandı. Akciğer tutulumu süresi ve KDH'nın tanıdan bugüne geçen süresinin KL-6 düzeyi ile anlamlı ilişkisi saptanmadı.

Bu çalışma sonuçlarına dayanarak;

- 1) KL-6 glikoproteini KDH ilişkili İAH ve diğer İAH'larda serum biyobelirteci olarak kullanılabileceği sonucuna varıldı.
- 2) Kollajen doku hastalıklarında İAH'nı erken saptamak tedavi, takip ve prognoz açısından önemlidir.
- 3) Yüksek serum KL-6 değeri İAH açısından bizi uyarmalıdır.
- 4) Fakat KL-6 İAH'a özgü değildir ve bazı başka akciğer tutulumu yapan durumları dışlamaz. Tüberküloz, pnömocystis jirovecii pnömonisi gibi akciğer patolojilerinde, pankreas ve akciğer kanseri gibi malignitelerde KL-6 yüksekliği saptanabilir (88,99,100).
- 5) Yüksek KL-6 değerleri, klinik bulgular, SFT ve YÇBT bulguları ile birlikte değerlendirilmelidir.

ÖZET

KOLLAJEN DOKU HASTALIĞI OLAN BİREYLERDE (AKCİĞER TUTULUMU OLAN VEYA OLMAYAN) SERUM KL-6 GLİKOPROTEİN DÜZEYİNİN AKCİĞER TUTULUMUNDAKİ ROLÜ

Giriş: Kollajen doku hastalıklarında akciğer tutulumu önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Akciğer tutulumunun sık gelişen şekli olan interstisyel akciğer hastalığının erken tanısı prognoz ve tedavi planı için önemlidir. Krebs von lungen 6 (KL-6) glikoproteini tip 2 pnömositler ve bronşial epitelden salgılanan, interstisyel akciğer hastalıklarında serum seviyesi artan, bir glikoproteindir.

Bu çalışmada kollajen doku hastalıkları ilişkili interstisyel akciğer hastalığı gelişiminde KL-6'nın tanı belirteci olup olamayacağını ve sağlıklı toplumdan farklı olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'na başvuran ve takip edilen 45 kollajen doku hastalığı (KDH) olup akciğer tutulumu olmayan hasta, 68 kollajen doku ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (İAH) olan hasta ve 45 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri değerlendirildi. Hastalarda ve kontrol grubunda ELISA yöntemi ile KL-6 düzeylerine bakıldı. Kollajen doku hastalıklarında interstisyel akciğer tutulumu ile KL-6 düzeyleri arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan tüm gruplar karşılaştırıldığında KDH ilişkili İAH olan grupta hem kontrole hem de akciğer tutulumu olmayan KDH grubuna göre KL-6 düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,008$). Sağlıklı kontrol grubu ile akciğer tutulumu olmayan kollajen doku hastalıkları grubunda KL-6 düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı. ($p=0,289$). Kollajen doku hastalıklarının tanı grupları içinde (sistemik lupus eritematosuz, Sjögren sendromu, romatoid artrit, mikst bağ doku hastalığı, skleroderma, polimiyozit/dermatomiyozit) kendi aralarında KL-6 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Sağlıklı kontrol grubunda sigara içenler ile içmeyenler arasında, sigara içen grupta KL-6 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. ($p<0,05$) Kullanılan sigara paket/yıl ile KL-6 düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. ($p=0,122$) KL-6 düzeyi ile KDH'nin süresi ve

akciğer tutulumunun süresi arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: KL-6 düzeyinin kollajen doku hastalıkları ilişkili İAH hastalarında kontrole göre yüksek olduğu saptanmıştır. KDH ilişkili İAH tanısı için KL-6 glikoproteini, diğer tanı yöntemleriyle beraber bir tanı belirteci olarak kullanılabilir.

Anahtar sözcükler: KL-6 glikoproteini, kollajen doku hastalıkları, kollajen doku hastalıkları ilişkili interstisyel akciğer hastalığı

SUMMARY

THE ROLE OF SERUM KL-6 GLYCOPROTEIN LEVELS IN LUNG INVOLVEMENT PATIENTS WITH CONNECTIVE TISSUE DISEASES

Objectives: Pulmonary involvement is one of the serious complications associated with connective tissue diseases (CTDs), resulting in significant morbidity

and mortality. Since interstitial lung disease (ILD) is one of the most serious pulmonary complications associated with connective tissue diseases (CTDs), early diagnosis is important for prognosis and treatment plan. Krebs von den Lungen-6 (KL-6), which is a glycoprotein secreted by type II alveolar pneumocytes and bronchiolar epithelial cells, which increases in ILDs.

We aimed to evaluate KL-6 glycoprotein levels in order to find out if it may be a serum diagnostic marker for the CTDs for predicting CTD related ILD development and if there is a difference between patients and healthy controls.

Materials and Methods: This study was carried out on the patients applying to the rheumatology polyclinics in Ankara University Faculty of Medicine. We analyzed 45 CTD without lung involvement, 68 CTD related ILD and 45 healthy controls. KL-6 glycoprotein levels were analyzed with ELISA in patients and control group. Demographic and clinic properties of patients were analyzed. The relationship between KL-6 glycoprotein levels and CTD related ILDs was assessed.

Results: All groups in the study were compared, significantly higher levels of KL-6 were determined in CTD related ILD group, than both healthy control and CTD without pulmonary involvement groups (respectively $p < 0,001$, $p < 0,008$). There were no statistically significant difference between KL-6 levels in healthy control group and CTD without pulmonary involvement ($p = 0,289$). Connective tissue diseases in the diagnostic groups (systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome, rheumatoid arthritis, mixed connective tissue disease, scleroderma, polymyositis/ dermatomyositis) among them, KL-6 levels did not differ significantly. In the healthy control group, there was statistically significant difference between

KL-6 levels in smokers and non-smokers. Smokers had significantly higher serum KL-6 levels compared with non-smokers ($p<0,05$). There was no statistically significance difference between smoking status (pack-year) and serum KL-6 levels. There was no statistically significant correlation between serum KL-6 levels and time since diagnosis of connective tissue diseases and CTD related IAH.

Conclusion: In this study, serum KL-6 levels were higher in patients with CTD related IAH than control groups. KL-6 glycoprotein may be used as a serum diagnostic marker for CTD related IAH.

Key Words: KL-6 glycoprotein, connective tissue diseases, connective tissue diseases related interstitial lung disease

KAYNAKLAR

1. Müller NL, Coiby T V. Idiopathic interstitial pneumonias: high-resolution CT and histologic findings. *Radiographics*. 17 (4):1016–22.
2. Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, Fukuhara H, Yamakido M, Akiyama M. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest*. 1989 Jul;96 (1):68–73.
3. Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, Kohno N. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir Investig*. Elsevier; 2012 Mar;50 (1):3–13.
4. International S, Consensus M. American Thoracic Society American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. 2002;165:277–304.
5. Solomon JJ, Fischer A. Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease: A Focused Review. *J Intensive Care Med*. 2013 Dec 25;
6. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2012 Aug 18;380 (9842):689–98.
7. Strange C, Highland KB. Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. *Clin Chest Med* [Internet]. 2004 Sep [cited 2014 Mar 29];25 (3):549–59, vii.
8. Fischer A. Interstitial lung disease: a rheumatologist's perspective. *J Clin Rheumatol*. 2009 Mar;15 (2):95–9.
9. Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest*. 2011 Nov;140 (5):1292–9.

10. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest*. 2010 Aug;138 (2):251–6.
11. Kim EA, Lee KS, Johkoh T, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *Radiographics*. 2002 Oct;22 Spec No:S151–65.
12. Freeman M KT; 2003: Connective tissue diseases.: Brian C Decker. In: Schwarz M, King T, eds *Interstitial Lung Disease* 4th ed Toronto. 2003. p. 535–598.
13. Lee H-K, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho J-Y, Colby T V, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2005 Jun;127 (6):2019–27.
14. Park JH, Kim DS, Park I, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of Fibrotic Interstitial Pneumonia Idiopathic versus Collagen Vascular Disease – related Subtypes. 2004; (20).
15. Mayberry JP, Primack SL, Müller NL. Thoracic manifestations of systemic autoimmune diseases: radiographic and high-resolution CT findings. *Radiographics*. 20 (6):1623–35.
16. Turesson C, O’Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis*. 2003 Aug;62 (8):722–7.
17. Lipsky Peter E. No Title. *Harrison’s Princ Intern Med* 17th ed. 2007. p. 2083–92.
18. Nurullah A. Türkiye’de Romatizmal Hastalıkların Epidemiyolojisi ve Diğer Ülkelerle Karşılaştırılması. *RAED Derg*. 2010;2:1–8.

19. FC A, SM E, DA B. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;1:315–24.
20. Gabbay E, Tarala R, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Aug;156 (2 Pt 1):528–35.
21. Demir R, Bodur H, Tokoğlu F, Olcay I, Uçan H, Borman P. High resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1999 Jan;19 (1-2):19–22.
22. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. *Thorax.* 2001 Aug;56 (8):622–7.
23. Carmona L, González-Alvaro I, Balsa A, Angel Belmonte M, Tena X, Sanmartí R. Rheumatoid arthritis in Spain: occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Ann Rheum Dis.* 2003 Sep;62 (9):897–900.
24. Bilgici A, Ulusoy H, Kuru O, Celenk C, Unsal M, Danaci M. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2005 Aug;25 (6):429–35.
25. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, Georgou TA, Rachow JW, Hunninghake GW, et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum.* 1996 Oct;39 (10):1711–9.
26. Sakaida H. [IgG rheumatoid factor in rheumatoid arthritis with interstitial lung disease]. *Ryumachi.* 1995 Aug;35 (4):671–7.
27. Alexiou I, Germenis A, Koutroumpas A, Kontogianni A, Theodoridou K, Sakkas LI. Anti-cyclic citrullinated peptide-2 (CCP2) autoantibodies and extra-articular manifestations in Greek patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008 Apr;27 (4):511–3.

28. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jun;61 (6):517–21.
29. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2010 Jun;35 (6):1322–8.
30. Kim EJ, Collard HR, King TE. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest*. 2009 Nov;136 (5):1397–405.
31. Sathi N, Urwin T, Desmond S, Dawson JK. Patients with limited rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease have a better prognosis than those with extensive disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Mar 1;50 (3):620.
32. Kamata Y, Nara H, Kamimura T et al. Rheumatoid arthritis complicated with acute interstitial pneumonia induced by leflunomide as an adverse reaction. *Intern Med* 2004 Dec; 43 (12):1201-4.
33. Hagiwara K, Sato T, Takagi-Kobayashi S, Hasegawa S, Shigihara N, Akiyama O. Acute exacerbation of preexisting interstitial lung disease after administration of etanercept for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007 May;34 (5):1151–4.
34. Ostor AJK, Crisp AJ, Somerville MF, Scott DGI. Fatal exacerbation of rheumatoid arthritis associated fibrosing alveolitis in patients given infliximab. *BMJ*. 2004 Nov 27;329 (7477):1266.
35. Huggett MT, Armstrong R. Adalimumab-associated pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Oct 1;45 (10):1312–3.
36. Vassallo R, Thomas CF. Advances in the treatment of rheumatic interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2004 May;16 (3):186–91.

37. Chang HK, Park W, Ryu DS. Successful treatment of progressive rheumatoid interstitial lung disease with cyclosporine: a case report. *J Korean Med Sci.* 2002 Apr;17 (2):270–3.
38. Kobayashi A, Okamoto H. Treatment of interstitial lung diseases associated with connective tissue diseases. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2012 Mar;5 (2):219–27.
39. Saketkoo LA EL. Rheumatoid Arthritis Interstitial Lung Disease: Mycophenolate Mofetil as an Antifibrotic and Disease-Modifying Antirheumatic Drug. *Arch Intern Med.* 2008;168 (15):1718–9.
40. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2010 Mar;9 (5):A305–10.
41. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Apr;64 (4):475–87.
42. Gardiner P, Ward C AA et al (1993). Pleuropulmonary abnormalities in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 1993;20:831–7.
43. Yazisiz V, Arslan G, Ozbudak IH, Turker S, Erbasan F, Avci AB, et al. Lung involvement in patients with primary Sjögren's syndrome: what are the predictors? *Rheumatol Int.* 2010 Aug;30 (10):1317–24.
44. Palm O, Garen T, Berge Enger T, Jensen JL, Lund M-B, Aaløkken TM, et al. Clinical pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome: prevalence, quality of life and mortality--a retrospective study based on registry data. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Jan 1;52 (1):173–9.
45. Pertovaara M, Korpela M, Saarelainen S, Laitinen J, Järvenpää R, Laippala P, et al. Long-term follow-up study of pulmonary findings in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* 2004 Jan;33 (5):343–8.

46. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Mar 15;171 (6):632–8.
47. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest*. 2006 Nov;130 (5):1489–95.
48. Isaksen K, Jonsson R, Omdal R. Anti-CD20 treatment in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol*. 2008 Dec;68 (6):554–64.
49. Gottenberg J-E, Cinquetti G, Larroche C, Combe B, Hachulla E, Meyer O, et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjogren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jun;72 (6):1026–31.
50. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66 (7):940–4.
51. Mayes MD. Scleroderma Epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am*. 1996 Nov;22 (4):751–64.
52. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. Elsevier; 2008 Feb 2;37 (4):223–35.
53. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). *Am J Med*. Elsevier; 1969 Mar 3;46 (3):428–40.
54. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, Herold C, Pölzleitner D, Burghuber OC, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology*. 1990 Sep;176 (3):755–9.
55. Varga J. Systemic sclerosis and related disorders. *Harrison's Internal Medicine*, 17th edition by A S Fauci, D L Kasper, D L Longo, E Braunwald, S L Hauser, J L Jameson and J Loscalzo. 2008. p. 2096–106.

56. Morgan C, Knight C, Lunt M, Black CM, Silman AJ. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2003 Feb;62 (2):146–50.
57. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1994 Sep;37 (9):1283–9.
58. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, Suh RD, Schraufnagel DE, Clements PJ, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest*. 2008 Aug;134 (2):358–67.
59. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby T V, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jun 15;165 (12):1581–6.
60. Kurt, Kar Ö, Pamuk ömer nuri, Kurt B. Bağ dokusu hastalıklarına bağlı gelişen interstisyel akciğer hastalığı: Tanı ve tedavi yaklaşımları. *Tuberk Toraks*. 2012;
61. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev*. 2013 Mar 1;22 (127):6–19.
62. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006 Jun 22;354 (25):2655–66.
63. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NSL, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006 Dec;54 (12):3962–70.
64. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2006 Mar;25 (2):205–12.

65. Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghiade M, Schroeder J, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2011 Aug 6;378 (9790):498–506.
66. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 1;177 (11):1248–54.
67. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64 (8):2677–86.
68. Pines A, Kaplinsky N, Olchovsky D. Pleuro-pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Features of its Subgroups* Prognostic and Therapeutic Implications. *Chest*. 1985;88:129–35.
69. Keane MP, Lynch JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax*. 2000 Feb;55 (2):159–66.
70. Mittoo S, Fell CD. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014 Apr;35 (2):249–54.
71. Gutsche M, Rosen GD, Swigris JJ. Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease: A review. *Curr Respir Care Rep*. 2012 Sep 21;1:224–32.
72. Matthay RA, Schwarz MI, Petty TL, Stanford RE, Gupta RC, Sahn SA, et al. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. *Medicine (Baltimore)*. 1975 Sep;54 (5):397–409.
73. Winder A, Molad Y, Ostfeld I, Kenet G, Pinkhas J, Sidi Y. Treatment of systemic lupus erythematosus by prolonged administration of high dose

- intravenous immunoglobulin: report of 2 cases. *J Rheumatol.* 1993 Mar;20 (3):495–8.
74. Fessler BJ. Alveolar Hemorrhage in Systemic Lupus Erythematosus *. *Chest.* 2000;118:1083–90.
 75. Erickson RW, Franklin WA, Emlen W. Treatment of hemorrhagic lupus pneumonitis with plasmapheresis. *Semin Arthritis Rheum.* 1994 Oct;24 (2):114–23.
 76. Fathi M, Ph D, Lundberg IE. Pulmonary Complications of Polymyositis and Dermatomyositis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;Aug;28 (4):451–8.
 77. Marie I, Hatron PY, Hachulla E, Wallaert B, Michon-Pasturel U, Devulder B. Pulmonary involvement in polymyositis and in dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1998 Jul;25 (7):1336–43.
 78. Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, Lundberg IE, Tornling G. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2004 Mar;63 (3):297–301.
 79. Won Huh J, Soon Kim D, Keun Lee C, Yoo B, Bum Seo J, Kitaichi M, et al. Two distinct clinical types of interstitial lung disease associated with polymyositis-dermatomyositis. *Respir Med.* 2007 Aug;101 (8):1761–9.
 80. Chen I-J, Jan Wu Y-J, Lin C-W, Fan K-W, Luo S-F, Ho H-H, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol.* 2009 Jun;28 (6):639–46.
 81. Bando S, Fujita J, Ohtsuki Y, Ueda Y, Hojo S, Tokuda M, et al. Sequential changes of KL-6 in sera of patients with interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2000 Apr;59 (4):257–62.
 82. Ihn H, Asano Y, Kubo M, Yamane K, Jinnin M, Yazawa N, et al. Clinical significance of serum surfactant protein D (SP-D) in patients with

polymyositis/dermatomyositis: correlation with interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Nov;41 (11):1268–72.

83. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, Ohkubo M, Azuma K, Matsuoka S, et al. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jan;46 (1):124–30.
84. Sem M, Molberg O, Lund MB, Gran JT. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: a retrospective case series. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Aug;48 (8):968–71.
85. Suzuki Y, Hayakawa H, Miwa S, Shirai M, Fujii M, Gemma H, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lung*. 187 (3):201–6.
86. Kozuka T, Johkoh T, Honda O, Mihara N, Koyama M, Tomiyama N, et al. Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease: high-resolution CT findings in 41 patients. *J Thorac Imaging*. 2001 Apr;16 (2):94–8.
87. Kohno N, Akiyama M, Kyoizumi S, Hakoda M, Kobuke K, Yamakido M. Detection of soluble tumor-associated antigens in sera and effusions using novel monoclonal antibodies, KL-3 and KL-6, against lung adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 1988 Sep;18 (3):203–16.
88. Kohno N. Serum marker KL-6/MUC1 for the diagnosis and management of interstitial pneumonitis. *J Med Invest*. 1999 Aug;46 (3-4):151–8.
89. Kohno N, Inoue Y, Hamada H, Fujioka S, Fujino S, Yokoyama A, et al. Difference in sero-diagnostic values among KL-6-associated mucins classified as cluster 9. *Int J Cancer Suppl*. 1994 Jan;8:81–3.
90. Ohtsuki Y, Fujita J, Hachisuka Y, Uomoto M, Okada Y, Yoshinouchi T, et al. Immunohistochemical and immunoelectron microscopic studies of the localization of KL-6 and epithelial membrane antigen (EMA) in presumably

normal pulmonary tissue and in interstitial pneumonia. *Med Mol Morphol*. 2007 Dec;40 (4):198–202.

91. Kitamura S, Hiwada K, Kobayashi J, Kohno N, Kawai T, Satou A, et al. [Use of the the ED046 kit to analyze serum KL-6 in patients with pneumonitis]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1996 Jun;34 (6):639–45.
92. Yokoyama A, Kohno N, Hamada H, Sakatani M, Ueda E, Kondo K, et al. Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Nov;158 (5 Pt 1):1680–4.
93. Du Bois R, Richeldi, L E. NukiwaT. The role of biomarkers in management of interstitial lung disease:implication of biomarkers derived from type II pneumocytes. *The EuropeanRespiratoryMonograph46Interstitiallung disease* Leeds:ManeyPublishing. 2009. p. 47–66.
94. Oyama T, Kohno N, Yokoyama A, Hirasawa Y, Hiwada K, Oyama H, et al. Detection of interstitial pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis by measuring circulating levels of KL-6, a human MUC1 mucin. *Lung*. 1997 Jan;175 (6):379–85.
95. Hant FN, Ludwicka-Bradley A, Wang H-J, Li N, Elashoff R, Tashkin DP, et al. Surfactant protein D and KL-6 as serum biomarkers of interstitial lung disease in patients with scleroderma. *J Rheumatol*. 2009 Apr;36 (4):773–80.
96. Doishita S, Inokuma S, Asashima H, Nakachi S, Matsuo Y, Rokutanda R, et al. Serum KL-6 Level as an Indicator of Active or Inactive Interstitial Pneumonitis Associated with Connective Tissue Diseases. *Intern Med*. 2011;50 (23):2889–92.
97. Yanaba K, Hasegawa M, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Takehara K, Sato S. Longitudinal analysis of serum KL-6 levels in patients with systemic sclerosis: association with the activity of pulmonary fibrosis. *Clin Exp Rheumatol*. 21 (4):429–36.

98. Ishikawa N, Mazur W, Toljamo T, Vuopala K, Rönty M, Horimasu Y, et al. Ageing and long-term smoking affects KL-6 levels in the lung, induced sputum and plasma. *BMC Pulm Med*. BioMed Central Ltd; 2011 Jan;11 (1):22.
99. Inoue Y, Nishimura K, Shiode M, Akutsu H, Hamada H, Fujioka S, et al. Evaluation of serum KL-6 levels in patients with pulmonary tuberculosis. *Tuber Lung Dis*. 1995 Jun;76 (3):230–3.
100. Hamada H, Kohno N, Yokoyama A, Hirasawa Y, Hiwada K, Sakatani M, et al. KL-6 as a serologic indicator of *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised hosts. *Intern Med*. 1998 Mar;37 (3):307–10.

EKLER

EK-1. ETİK KURUL KARARI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kollajen doku hastalığı olan bireylerde (akciğer tutulumu olan veya olmayan) serum kl-6 glikoprotein düzeyinin akciğer tutulumundaki rolü			
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Murat TURGAY			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Romatoloji			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı			
DESTEKLEYİCİ				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz:			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TİP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
ASLİ GİRİŞİTİM
27 Ocak 2013

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ÖLÇÜ RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 19-725-13	Tarih: 23 Aralık 2013		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	M. Mellî
Prof.Dr.Cihan YURDAYDIN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	C. Yurdaydin
Prof.Dr.Mehmet GÜREL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	M. Gürel
Prof.Dr.Tanju ÖZÇELİKAY	Farmakoloji	A.Ü.Eczacılık Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	T. Özçelikay
Prof.Dr.Nuhan PURALI	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	N. Puralı
Prof.Dr.Cem ATBAŞOĞLU	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	C. Atbaşoğlu
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	S. Öztürk
Prof.Dr.Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	S. Sivri
Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Z. Şenocak
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	B. Çakır
Prof.Dr.Güngör UTKAN	Tıbbi Onkoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	G. Utkan
Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	D. Öztuna
Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	N. Kutlay
Yrd.Doç.Dr.Volkan KAVAS	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	V. Kavas
Gülsüm ASLAN	Arkeoloji	-	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	G. Aslan

*Toplantıda Bulunma

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU